UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1963 N° 1

ANÉMIE HEMOLYTIQUE ET MALADIE DE HODGKIN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Février 1963

devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Toulouse

PAR

Christian LAIGNEAU

Né le 13 juin 1937 à Briey (Meurthe-et-Moselle)

Membres du Jury

MM. GADRAT *Président*

BAZEX

LAPORTE *Assesseurs*

MONNIER

DELAUDE *Suppléant*

IMPRIMERIE DU PECH

51-53, rue du Pech

TOULOUSE

1963

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE
ET
MALADIE DE HODGKIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0069

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1963 N° 1

ANÉMIE HEMOLYTIQUE ET MALADIE DE HODGKIN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Février 1963

devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Toulouse

PAR

Christian LAIGNEAU

Né le 13 juin 1937 à Briey (Meurthe-et-Moselle)

Membres du Jury

MM. GADRAT *Président*

BAZEX

LAPORTE

MONNIER

Assesseurs

DELAUDE *Suppléant*

IMPRIMERIE DU PECH

51-53, rue du Pech

TOULOUSE

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES.

1er ASSESSEUR ..... M. BLANC. 2e ASSESSEUR ..... M. SOREL.

Doyens honoraires ..... MM. GORSE, LEFEBVRE, CALVET, BRUSTIER.

Professeurs honoraires ..... MM. RIBAUT, TAPIE, VALLOIS, DELAS, NANTA, RISER, DUCUING, SOULA.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MÉRIEL.	Accouchement et obstétricie sociale	MM. PONTONI
Clinique médicale ..... cologie	GADRAT.	Anatomie	LAZORTE
Clinique chirurgicale et gyné-	FABRE. (P.)	Anatomie appliquée	POULHE
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD.	Anatomie pathologique	FABRE
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie	VIRENQUE.	Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.	Chimie biologique	VALDIGU
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL.	Electro-radiologie	MARQUÈS
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ.	Embryologie générale	BROUSSY
Clinique médicale et puériculture	SOREL.	Histologie	BIMES.
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUL
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Médecine légale et médecine du travail	PLANQUE
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT. (H.).	Médecine sociale	BONHOU
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.	Parasitologie	BOUISSET
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET,	Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Rhumatologie	RUFFIÉ (R.).	Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU.	Physico-Chimie	AUVERGN
		Physiologie	LAPORTE
		Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
		Physique biologique et médicale	BUGNARD
		Propédeutique médicale	LAPORTE.
		Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée..	MM. COULOUMA.	Bactériologie	Mme ENJALBER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY.	Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. BASTIDE.	Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Anatomie pathologique	BOUISSOU.	Parasitologie	RUFFIÉ (.
Anesthésiologie	LARENG.	Pathologie expérimentale	GLEIZES.
Carcinologie	ESTRADE.	Physiologie	MONTASTR
Histologie et embryologie ..	PLANEL.	»	BESSOU.
Médecine générale	MONNIER.	Physique médicale	COMMANAY

AGREGES

Médecine générale	MM. RIBAUT.	Dermatologie et syphiligraphie	DUPRÉ.
»	DELAUDE.	Hydrologie	DENARD.
»	CALAZEL.	Médecine légale	GRÈZES-RI
»	KASCOL.	Obstétrique	ESPAGNO.
Chirurgie générale	ENJALBERT.	Pneumo-Phtisiologie	DELAUDE.
»	FICAT.		
»	PASQUIÉ.		
»	SOUQUET.		
»	SARRAZIN.		

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS.	Pathologie chirurgicale	DIEULAFÉ.
Ophtamologie	DÉODATTI.		

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie ..	Mme DULUC-MATHOU.	Matière médicale	VINCENT.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON.	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE.
Chimie pharmaceutique	BLANC.	Pharmacie galénique	STANISLAS.
		Zoologie	ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M. COUTURIER.	Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	MM. BREUILLAUD.	Toxicologie	BROUSSY
Sciences Physiques	PITET.		

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M. ROCHE.	Secrétaire	M. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PERE

A MA MERE

avec toute ma reconnaissance

A MON FRERE

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Après nous avoir fait profiter durant notre stage de vos grandes connaissances de Clinicien et de Biologiste, vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAZEX

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Dermato-Vénérologue des Hôpitaux

En hommage respectueux pour l'honneur que vous nous faites en voulant bien sieger à notre thèse et ainsi juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale

Votre enseignement à la faculté nous a été très profitable.
En hommage de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Maître de Conférences
Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré ce travail; grâce à votre rigueur scientifique et à l'étendue de vos connaissances hématologiques vous nous avez guidé tout au long de sa réalisation. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil bienveillant.
Croyez à notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Après nous avoir dispensé votre enseignement avec beaucoup de clarté, vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail, nous vous en remercions bien vivement.

INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin est une affection grave de plus en plus souvent rencontrée dans les Services de Clinique Médicale. La pratique systématique de la biopsie exérèse d'un ganglion superficiel, chaque fois qu'elle est possible chez de tels malades, a permis d'identifier des formes cliniques extrêmement variées de cette redoutable affection. Les thérapeutiques palliatives que nous pouvons lui opposer, en particulier la radiothérapie et les dérivés nitrés cytostatiques, doivent être maniées avec prudence en raison de fréquents phénomènes d'intolérance et de complications hématologiques redoutables.

Durant le cours de notre stage dans le Service de Clinique Médicale de notre Maître, le Professeur Gadrat, nous avons eu l'occasion de suivre une malade qui se présentait alors avec le tableau d'une anémie hémolytique en apparence isolée. En réalité, cette jeune femme avait été hospitalisée deux ans auparavant parce qu'elle présentait une atteinte de l'état général, une fièvre au long cours, un prurit féroce et des adénopathies disséminées. La biopsie d'un ganglion avait montré qu'il s'agissait d'une lymphogranulomatose maligne absolument typique. Traitée par radiothérapie, elle a présenté ensuite une rémission satisfaisante qui s'est maintenue deux ans. Une nouvelle hospitalisation a été motivée par l'apparition progressive d'une anémie qui présentait tous les critères hématologiques et biochimiques d'un syndrome hémolytique mais ne semblait pou-

voir être mise sur le compte d'une thérapeutique agressive par les radiations ou les antimitotiques. Il n'existait alors aucun des signes classiques de la maladie de Hodgkin puisque la malade ne présentait ni fièvre, ni prurit, ni adénopathies disséminées. Cette anémie hémolytique devait cependant être rapportée à l'affection causale et d'ailleurs la malade est décédée quelques mois plus tard dans le tableau classique de la Maladie de Hodgkin à sa phase terminale.

En raison du caractère privilégié de cette observation réalisant durant une phase de son évolution le tableau presque pur d'une anémie hémolytique acquise, notre Maître, le Professeur Gadrat, nous a chargé de la rapporter en détail et de présenter à cette occasion une revue générale critique des anémies hémolytiques au cours de la maladie de Hodgkin en confrontant cette observation avec celles rapportées par d'autres auteurs.

— Dans une *première partie* nous évoquerons rapidement la place des anémies et des ictères dans la maladie de Hodgkin et la fréquence de la lymphogranulomatose maligne comme cause d'anémie hémolytique acquise.

— dans une *deuxième partie* nous rapporterons l'observation de la malade du Professeur Gadrat et à la lumière des cas rapportés par d'autres auteurs, nous essaierons de dégager les caractères étiologiques, cliniques et biologiques des anémies hémolytiques au cours de la lymphogranulomatose maligne.

— Dans une *troisième partie* nous rendrons compte des constatations anatomiques, nous rapporterons les hypothèses physiopathologiques qui ont été formulées pour essayer de dégager une attitude thérapeutique. En effet, si la lymphogranulomatose maligne conserve encore son pronostic fatal, il peut être possible dans certains cas, d'agir sur la complication anémique pour améliorer un peu le confort de ces malades.

PREMIERE PARTIE

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE I

L'ANEMIE DANS LA MALADIE DE HODGKIN

I. — HISTORIQUE.

— En 1832, Hodgkin dans un mémoire présenté à la Société Médicale et Chirurgicale de Londres, rapporte 7 cas d'hypertrophie ganglionnaire généralisée, dans lesquels étaient probablement inclus des tuberculoses ganglionnaires.

— Virchow, en 1845, découvre les leucémies, et distingue les lymphadénies leucémiques et aleucémiques,

— Mais en 1866, Trousseau dans une leçon à l'Hôtel-Dieu, décrit avec l'« Adénie » un tableau très complet de l'affection.

— Ce n'est qu'en 1897, que Paltauf, puis en 1898, son élève Sternberg, décrivent les lésions histopathologiques typiques de la lymphogranulomatose.

— De nombreux travaux paraissent ensuite sur l'étiologie de la maladie de Hodgkin; son association avec la tuberculose a pu faire croire qu'elle était due au « virus » tuberculeux qui se dissimulerait sous des formes plus fines. Mais cette conception n'est pas admise par la majorité des auteurs.

— Les premiers à insister sur l'intérêt de l'examen hématologique sont Vaquez et Ribière : en particulier ils mettent en évidence la leucocytose et la polynucléose.

— Favre et Colrat en 1911, parlent « d'adénie éosinophile prurigène à évolution fébrile ».

— Progressivement les auteurs classiques ont fixé les caractères hématologiques de la maladie de Hodgkin : leucocytose modérée; polynucléose neutrophile, éosinophilie; encore y avait-il déjà de grandes divergences d'opinion. Par la suite, Klina, Straube, Fiessinger et Laur, Chevallier, Jean Bernard et Marchal, insistent sur la variation extrême de l'hémogramme. Il est vrai que les premières statistiques ne portaient que sur un petit nombre d'observations d'une affection si diverse dans ses manifestations cliniques et si capricieuse dans son évolution.

— D'abord considérée comme rare, l'anémie dans la maladie de Hodgkin a ensuite été décrite assez fréquemment par Hirschfeld et Isaac, Loygue et Clarion, Jaffé, Jeanselme et Marchal, Dalla Volta, Clément et Cayla, Laures, Singer, Cachera, Rubens Duval, Bonnin, Moretti et Blanchot, Drouet et Faivre...

— Sa véritable fréquence n'est précisée qu'après 1920, on retrouve une synthèse de ces travaux dans les monographies de Ziegler, Dalla Volta et Patrizi, Chevallier et Jean Bernard.

II. — FREQUENCE.

Comme nous venons de le voir, on a signalé l'anémie comme un caractère hématologique rare de la maladie de Hodgkin; Ziegler, Fabian et Aubertin, dans leurs statistiques n'ont pas indiqué le pourcentage de ces formes anémiques.

Cependant, en reprenant certaines de ces publications, nous allons essayer de dégager quelques chiffres.

Goia [31] sur 90 cas de Maladie de Hodgkin, trouve chez 27 malades, un taux de globules rouges inférieur à 4.000.000, ce qui fait un pourcentage de 30 % des cas environ.

Aubertin [1], en 1927, conclut d'une étude portant sur 100 cas : « Dans la plupart de nos observations personnelles, le chiffre globulaire est au-dessus de 4.000.000;

souvent même au-dessus de 5.000.000 comme dans le cas de polyglobulie suivi avec J. LEVESQUE. Même à la période de cachexie il est fréquent de ne constater qu'une anémie légère ou insignifiante, et il est même curieux de voir évoluer cette maladie implacable, mais qui pourtant atteint la moelle osseuse, sans anémie marquée, contrairement aux états leucémiques et sub-leucémiques.

Les cas dans lesquels la déglobulisation est intense sont exceptionnels : tel celui de CLÉMENT et CAYLA, ou de HALIR ».

Dans la thèse d'ENNUYER [24], inspirée par le Professeur FIESSINGER en 1933, qui porte sur 27 cas, nous relevons les chiffres suivants de globules rouges :

Au début de l'affection :

— 18 cas de 4 à 5 millions soit 67 % ;
— 6 cas de 3 à 4 millions soit 22 % ;
— 3 cas de 2 à 3 millions soit 11 % des cas environ.

A un stade plus avancé, l'anémie est plus intense et peu de temps avant la mort, on relève 3 nouveaux cas dans lesquels le taux des hématies est inférieur à à 3 millions, ce qui donne un pourcentage de 22 % des cas environ de malades porteurs d'une anémie intense.

Dans la thèse de KUENTZ [37], inspirée par le Professeur CROIZAT en 1955, sur 67 patients nous relevons des taux d'hématies :

— dans 35 cas supérieurs à 4 millions, soit 52 % ;
— dans 29 cas compris entre 3 et 4 millions, soit 42 % ;
— dans 3 cas inférieurs à 3 millions, soit 4 % des cas environ.

— Notre statistique personnelle porte sur 60 malades observés dans le Service de Clinique Médicale du Professeur GADRAT. Nous avons retenu pour cette étude le chiffre d'hématies le plus bas atteint au cours de la maladie, les résultats peuvent être classés de la façon suivante :

Taux d'hématies :

— supérieurs à 4 millions dans 18 cas, soit 30 % ;

— compris entre 3 et 4 millions dans 26 cas, soit 43 % ;

— inférieurs à 3 millions dans 16 cas, soit 26 % environ.

— Le chiffre d'hématies le plus élevé que nous avons observé est de 5.400.000.

— Le chiffre d'hématies le plus bas a été d'un million.

III. — VARIETES ET PATHOGENIE.

Comme la maladie de Hodgkin est très polymorphe et comporte de nombreuses formes cliniques et évolutives, on a pu très schématiquement classer les anémies en se basant sur l'importance et la chronologie d'apparition des signes cliniques. D'après les modalités d'apparition on peut distinguer trois groupes d'anémies suivant qu'elles surviennent au cours de formes aiguës, ostéomédullaires ou splénomégaliques de lymphogranulomatose.

a) *Anémies des formes aiguës :*

Les formes anémiques d'emblée s'observent uniquement au cours des formes aiguës et suraiguës de la maladie de Hodgkin. Le tableau clinique est dominé par une fièvre élevée, des adénopathies multiples à développement tardif ou modéré, enfin habituellement par une hépato-splénomégalie. L'anémie est profonde et rapidement progressive. En fin d'évolution un ictère hémolytique peut se développer. De tels cas ont été signalés par Scott [62] et Robb-Smith ainsi que par Karl Singer [64].

b) *Anémie des formes Ostéo-Médullaires :*

Mallet et Marchal notent une lymphogranulomatose osseuse dans 15 % de leurs autopsies. Il faut distinguer les formes localisées qui ne déterminent

qu'une anémie très légère des formes à localisations multiples qui vont évoluer sur un mode aigu, détruisant la moelle osseuse et entraînant une anémie sévère.

c) *Anémie des formes splénomégaliques :*

Lorsque la splénomégalie constitue le symptôme initial et isolé de la maladie, l'anémie peut rester discrète, mais bientôt l'évolution se fait selon un mode subaigu, au cours duquel l'anémie s'intensifie progressivement. Ziegler a été un des premiers à insiter sur les « rates tumeurs » qui s'accompagnaient d'une anémie intense. Les ganglions lymphatiques n'ont pas le temps d'apparaitre, c'est pourquoi on a pu parler de « formes spléniques pures » de Maladie de Hodgkin à évolution subaiguë ou aiguë.

d) Nous n'envisagerons par ici *les anémies qui surviennent au cours de certains traitements* On peut être amené à interrompre un traitement radiothérapique ou chimiothérapique sur la constatation d'un anémie intense, alors qu'une anémie légère est une constation banale; une surveillance hématologique rigoureuse s'impose donc chez tout malade traité par les radiations ou les dérivés nitrés cytostatiques.

— Les interprétations pathogéniques proposées par les différents auteurs découlent de l'observation de ces différents types d'anémie.

— D'après Ziegler, les anémies importantes s'observent non seulement à la période terminale mais surtout lorsque la rate est très grosse et les adénopathies rétro-péritonéales énormes et prédominantes.

— De même Goia [31], a pu écrire « dans 29 cas où nous avons trouvé une hypoglobulie inférieure à 4.000.000, la splénomégalie ne faisait défaut que dans 6 cas.

— Ennuyer [24] dans sa thèse pense aussi qu'il y a une relation entre la splénomégalie et l'intensité de l'anémie.

Sur les 27 cas observés il constate :

— Parmi les 18 malades dont le taux d'hématies est compris entre 4 et 5 millions il y a 3 splénomégalies.

— Parmi les 6 cas dont le taux d'hématies est compris entre 3 et 4 millions il y a 5 splénomégalies.

— Les 3 malades ayant un taux d'hématies inférieur à 3 millions avaient une splénomégalie.

Son opinion est basée non seulement sur l'étude de ces 27 malades mais aussi sur 3 observations recueillies dans la littérature :

— La 1re *Observation* a été publiée par Dalous et Fabre [18], sous le titre « d'Anémie splénique pernicieuse ». On ne trouve ni fragilité globulaire (hémolyse à 4,4 ‰), ni insuffisance médullaire.

— La 2e *Observation* de Miller concerne une Maladie de Hodgkin à forme splénomégalique isolée avec anémie progressive où l'on obtient une amélioration après splénectomie.

— La 3e *Observation* est le Cas n° I de la thèse de Falguiere, (Paris 1931). Il s'agit d'un enfant de 7 ans avec une adénopathie cervicale, un gros foie, une rate énorme. Des numérations sanguines montrent une diminution graduelle des hématies. On pratique la splénectomie et dans les semaines qui suivent, le nombre des hématies augmente de façon constante.

Dans tous ces cas, l'histologie montre des lésions de « rate hémolytique » confirmant ainsi le diagnostic « d'anémie splénique par hyperhématolyse ».

Les progrès récents de l'immuno-hématologie ont permis de préciser la fréquence et le mécanisme de certaines anémies hémolytiques de la maladie de Hodgkin. Nous les envisagerons schématiquement après l'étude clinique et hématologique.

CHAPITRE II

LES ICTERES DE LA MALADIE DE HODGKIN

I. — HISTORIQUE

Dès les premières publications on a mentionné des ictères au cours de la maladie de Hodgkin. Ennuyer signale la possibilité d'ictères par rétention dus à la compression de la voie biliaire principale : ces ictères sont observés dans les formes de la maladie de Hodgkin avec adénopathies médiastinales prédominantes.

A la suite d'Holler et Pashkis, d'autres auteurs ont rapporté des cas d'ictères hémolytiques que nous envisagerons plus loin.

II. — FREQUENCE

Une étude de la fréquence des ictères au cours de la maladie de Hodgkin a été effectuée en 1961 par Levitan, Diamond et Craver [40]; ils comparent leurs chiffres à ceux relevés dans la littérature mondiale.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Auteur	Nombre total des malades	Pourcentage d'ictères
Uddstromer	8	548
Baker-mann	3	65
Goldman Victor	4,2	212
Jackson - Parker	4	319
Hoster-Dratman-Craver	4,6	62
Rolnick	3 à 8	
Beatty	57,5	40
Kuentz	7,6	170
Kilburn	68	22

La statistique de Levitan porte sur 875 malades dont 346 étaient en vie au moment de l'étude, et 529 décédés. Parmi ces 875 malades 116 (13,3 %) ont présenté un ictère.

On note 13 cas d'ictère pour les 346 malades en vie soit 3,8 % et 103 cas d'ictère pour les 529 malades décédés soit 19,5 % des cas.

Ainsi donc pour la majorité des auteurs qui ont rapporté des statistiques importantes, la fréquence d'un ictère clinique apparu au cours de l'évolution de la maladie serait de l'ordre de 3 à 8 %.

Dans le service de notre Maître le Professeur Gadrat, nous avons noté un seul ictère sur 60 observations de maladie de Hodgkin.

III. — MECANISME

Il est intéressant de chercher à préciser l'étiologie de ces ictères. La thérapeutique dépend en effet dans une large mesure de la connaissance du mécanisme étiopathogénique.

Les principales méthodes utilisées pour arriver au diagnostic sont : les épreuves fonctionnelles hépatiques,

le dosage de la bilirubinémie, l'élimination de la bromosulfone phtaleine, le dosage des phosphatases alcalines et la ponction biopsie du foie.

Il faut tout d'abord éliminer les ictères relevant d'une cause intercurrente :

— lithiase vésiculaire latente,
— hépatite infectieuse,
— agression toxique de la cellule hépatique.

La maladie de Hodgkin, elle-même peut être responsable d'ictères suivant des mécanismes divers :

— compression des voies biliaires extra-hépatiques par des adénopathies développées aux dépens des ganglions du pédicule ou du hile hépatique,
— infiltration hépatique par la substance amyloïde,
— infiltration granulomateuse de siège variable :
  — péricholédocienne,
  — au niveau de l'ampoule de VATER,
  — au sein du parenchyme hépatique, au niveau des espaces portes, réalisant une forme nodulaire ou diffuse de la lymphogranulomatose hépatique.

Pour LEVITAN et ses collaborateurs les causes d'ictère déterminées pendant la vie du sujet étaient :

1 —	Lymphogranulomatose à détermination intra ou extra-hépatique	99 cas, soit	85 %
2 —	Ictère hémolytique	8 cas, soit	7 %
3 —	Ictère hémolytique associé à une hépatite non spécifique	2 cas, soit	1,7 %
4 —	Cause indéterminée.	7 cas, soit	6 % environ.

Les mêmes auteurs pratiquant systématiquement l'autopsie des malades décédés ont pu déterminer d'une manière plus précise la cause des ictères observés, ce qui leur permet de conclure :

1. Dans 2 cas seulement on trouve une obstruction biliaire extra-hépatique comme seule cause de l'ictère; ce mécanisme est donc rare.

2. On trouve 14 cas d'obstruction biliaire extra-hépatique, associée à une maladie de Hodgkin hépatique, l'obstruction n'étant probablement pas dans ces cas la cause de l'ictère puisqu'il n'y avait pas de dilatation des canaux biliaires au dessus de la lésion.

3. L'envahissement hépatique par la maladie de Hodgkin est le mécanisme le plus commun de l'ictère survenant chez 40 malades autopsiés soit 70 % des cas environ.

4. L'anémie hémolytique n'ayant été prouvée que dans 3 cas on ne trouve pas de facteur expliquant l'ictère dans 14 % des cas d'autopsie.

La fréquence de l'ictère calculée après décès des malades est de 13 %, alors qu'elle était seulement de 3,8 % pour les malades vivants : la survenue de l'ictère est donc un signe de mauvais pronostic dans la plupart des cas, puis que ce fut un événement terminal ou préterminal dans 90 % des cas.

Il est intéressant de noter que 11 % des 116 malades étudiés n'ont jamais présenté d'hépatomegalie ou de splénomegalie cliniquement décelable à aucun moment de leur maladie. Le foie seul n'était pas hypertrophié dans 14 % des cas et la rate dans 38 % des cas. Il n'y avait pas de correlation entre la taille de ces organes durant la vie et les résultats anatomo-pathologiques de l'autopsie. On a observé en effet, dans 65 % des cas autopsiés un envahissement des ganglions de l'aire portale et l'on s'attendrait à trouver un taux bien plus élevé d'obstruction extra-hépatique des canaux biliaires.

CHAPITRE III

PLACE DE LA MALADIE DE HODGKIN DANS LE CADRE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES IMMUNOLOGIQUES

I. — HISTORIQUE

Les ictères hémolytiques acquis ont été individualisés par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ en 1908 et CHAUFFARD en 1909.

— Ce sont HOLLER et PASHKIS, en 1927, qui rapportèrent les premiers cas d'Anémies hémolytiques associées à une maladie de Hodgkin et à une leucose chronique.

— Plus récemment, une étude générale a été entreprise par DAMESHEK et SCHWARTZ, WATSON et surtout STATS, ROSENTHAL et WASSERMAN en 1947. Mais c'est en appliquant le test de Coombs, Mourant et Race qu'en 1946 BOORMAN-DODD et LOUTIT démontrèrent l'existence d'anticorps anti-érythrocytaires.

— Depuis de nombreuses études ont eu lieu portant :

— sur l'étude des auto-anticorps,

— sur la physiopathologie de l'immuno-hémolyse,

— sur l'étude de l'érythropoïese et la survie des hématies, grâce à l'emploi des isotopes radio-actifs.

— Les résultats de ces recherches ont permis de diviser les Anémies hémolytiques immunologiques pour aboutir à la classification suivante :

1. *Anémies Hémolytiques acquises avec auto-anticorps chauds.*

— *Idiopathiques :* les plus fréquentes 70 % des cas.

— *Symptomatiques* d'affections diverses.

— Souvent

Leucémie lymphoïde chronique ou subaiguë

Maladie de Hodgkin.

Réticulo-sarcome, lymphosarcome ou Sarcome de Kaposi.

— Plus rarement

Lupus éythémateux.

Kyste de l'ovaire.

2. *Anémies Hémolytiques acquises avec auto-anticorps froids.*

divisées en formes : *Idiopathiques.*

Symptomatiques,

qui ne se distinguent des formes précédentes que par la sérologie.

il y a des formes aiguës consécutives à une affection virale (pneumonie à virus surtout).

3. Anémies hémolytiques hémolysiniques.

4. Hémoglobinurie paroxystique « a frigore ».

5. Anémies hémolytiques « allergiques ».

II. — FREQUENCE

Nous allons voir quelle est la fréquence respective de ces différentes formes et la place occupée par la maladie de Hodgkin plus particulièrement.

— Dacie [17] a rencontré 131 Anémies hémolytiques immunologiques dont : 31 formes symptomatiques. Parmi lesquelles 15 formes symptomatiques de lymphomes malins,
5 leucoses lymphoïdes chroniques,
2 maladies de Hodgkin,
8 réticulo et lympho-sarcomes.

— Gall et Mallory notent une hémolyse élevée dans 618 cas de lymphomes mais seulement dans 4 des 90 cas de maladie de Hodgkin relevés par Goia.

— Cécil James Watson en 1939, dans une étude portant sur 35 cas d'ictères hémolytiques et d'anémies hémolytiques macrocytaires a rencontré seulement 3 cas de maladie de Hodgkin.

— En 1957 Crosby [16] sur 57 cas d'Anémies hémolytiques immunologiques trouve 23 cas d'Anémies symptomatiques, dont 16 secondaires à des lymphomes malins (soit 28 % environ du total) qui se répartissent ainsi :

7 Leucoses lymphoïdes chroniques.
4 Maladies de Hodgkin.
5 Lympho et réticulo-sarcomes.
1 Maladie de Brill-Symmers.
3 Mononucléoses infectieuses.
2 Syndrômes de Felty.
1 Maladie de Besnier-Boeck.
1 Lupus érythémateux.

— Van Loghem - Mendes de Leon et Van der Hart [41] trouvent 59 cas d'anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds et 10 cas à auto-anticorps froids sur 69 cas étudiés.

Les 59 cas d'anémies à auto-anticorps chauds comprennent :

— 41 formes idiopathiques.
— 18 formes symptomatiques dont :
7 Leucoses lymphoïdes,
1 Réticulose,
1 Maladie de Hodgkin,
1 Lupus Erythémateux,
6 maladies à rapports incertains avec l'anémie hémolytique.

Les 10 cas d'anémies hémolytiques à auto-anticorps froids comprennent :

— 4 formes aiguës,
— 6 formes chroniques.

Sur 128 cas d'Anémies hémolytiques auto-immunes, Dausset [20] trouve 35 anémies hémolytiques symptomatiques dont 23 accompagnent des lymphomes malins, soit environ 18 % des cas. Il y a parmi ces 23 cas :

12 Leucoses lymphoïdes chroniques,
2 Maladies de Hodgkin,
6 Réticulo et lympho sarcomes,
1 Leucose aiguë lymphoblastique,
2 Maladies de Brill-Symmers.

— Freyman [29] en 1958 insiste sur la fréquence de l'Anémie hémolytique dont les affections lymphoïdes, dont l'anémie représente une cause fréquente de mortalité. Parmi les formes symptomatiques il a observé :

12 cas de Leucoses lymphoïdes chroniques,
4 cas de lymphomes malins de type lymphoblastique,
1 cas de lymphome giganto-folliculaire.

— Bousser, Leconte de Floris, Christol et Rousere [8] ont fait une étude statistique des Anémies hémolytiques observées dans le service du Professeur Bousser depuis l'année 1952.

Ils ont observé :

88 Leucoses lymphoïdes chroniques,
125 Maladies de Hodgkin,
13 Réticulo-Sarcomes.

Le nombre d'anémies hémolytiques a été de :

10 pour les Leucoses lymphoïdes chroniques,
4 Maladies de Hodgkin,
13 Réticulo-Sarcomes.

soit en pourcentage par rapport au nombre de malades observés dans chaque affection :

11 % des Leucoses lymphoïdes chroniques,
3 % des Maladies de Hodgkin,
15 % des Réticulo-Sarcomes.

Dans 17 cas d'anémies immunologiques relevées par Kyle nous trouvons :

16 Leucoses lymphoïdes chroniques,
7 Maladies de Hodgkin,
4 Réticulo et lymphosarcomes.

— De même Rosenthal ne fait que rapporter le nombre d'anémies hémolytiques immunologiques rencontrées, sans indiquer le nombre total de lymphomes malins observés :

201 Leucoses lymphoïdes chroniques se sont compliquées d'anémie hémolytique.
4 Lympho et Réticulo-Sarcomes.

On peut donc se rendre compte, à la fin de cette étude statistique de la grande importance occupée par les lymphomes malins dans le groupe des anémies hémolytiques immunologiques symptomatiques, plus de 60 % des cas.

A l'intérieur de ce groupe les anémies immunologiques dues à la leucose lymphoïde chronique sont beaucoup plus fréquentes que celles dues à la maladie de Hodgkin.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

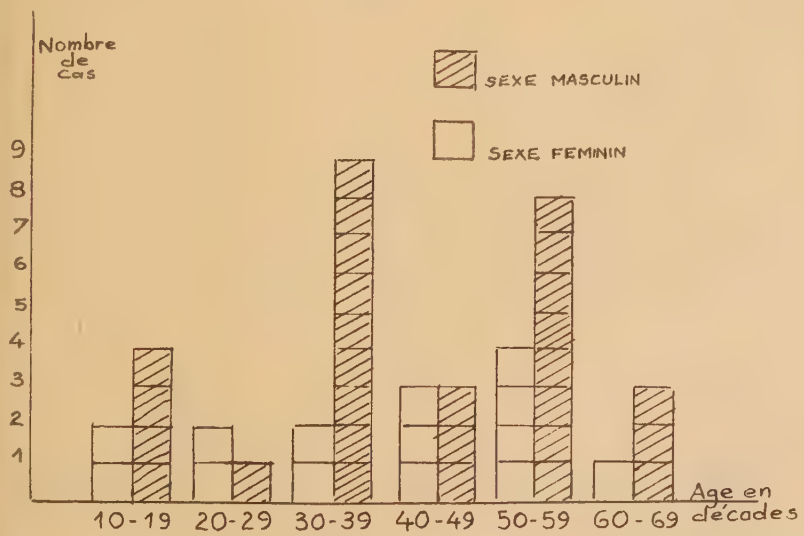
CHAPITRE PREMIER

I. — ETIOLOGIE GENERALE

Analysant les publications que nous avons pu consulter, il nous a été possible de relever 46 cas de Maladie de Hodgkin au cours desquels est apparue une anémie hémolytique. Nous n'avons malheureusement pas de détails sur certaines observations.

L'étude des antécédents ne révèle aucune cause susceptible d'expliquer l'apparition du syndrome hémolytique, on ne retrouve aucun facteur favorisant.

On peut néanmoins dégager quelques indications concernant le sexe et l'âge.



Fréquence des anémies hémolytiques au cours de la Maladie de Hodgkin suivant le sexe et l'âge d'apparition (42 *cas relevés dans la littérature mondiale*).

Sexe

Les 46 malades se répartissent de la façon suivante:
28 du sexe masculin,
14 du sexe féminin,
4 cas pour lesquels nous n'avons pas d'indication sur le sexe.

On constate donc une nette prédominance masculine, il y a environ deux fois plus de cas masculins que féminins.

Age

L'âge moyen de nos malades est le même dans les deux sexes :
40,5 ans pour les hommes,
40,7 ans pour les cas féminins.

La fréquence maximum diffère légèrement, elle se situe :
entre 30 et 40 ans pour les cas masculins,
entre 50 et 60 ans pour les cas féminins.

Ages Extrêmes :

— Le malade le plus jeune était un garçon de 14 ans.
— Le plus âgé était une malade de 68 ans.

Age, Sexe et Fréquence de la maladie de Hodgkin.

Il est intéressant de connaitre la fréquence suivant le sexe et l'âge de la maladie de Hodgkin et de comparer les résultats avec ceux que nous avons obtenus en cas de complication hémolytique.

Sexe :

Une prédominance masculine est notée par la plupart des auteurs.
Peters Herner : 2/3 cas;
Goldman : 143 sur 212 (soit 67 %);
Devois et Decker : 101 sur 182 (soit 55 %);
Jackson et Parker : 70 %;
Kuentz : 92 sur 170 (soit 54 %).

Age :

La lymphogranulomatose est une maladie de la première moitié de la vie. Si elle est plutôt rare avant 15 ans et exceptionnelle après 60 ans, elle est plus fréquente entre 20 et 50 ans (72 % des cas des 2 sexes).

On note un maximum de fréquence au cours de la 3e décade : 36 %

L'âge moyen serait très légèrement différent suivant le sexe :

— 33,5 ans pour l'homme;

— 32,6 pour la femme.

Ces chiffres concordent avec ceux des différentes statistiques françaises et étrangères consultées.

Il résulte de cette comparaison que l'anémie hémolytique au cours de la maladie de Hodgkin se rencontre comme la maladie de Hodgkin elle-même, avec une plus grande fréquence dans le sexe masculin. L'anémie hémolytique s'observe avec un maximum de fréquence au même âge chez l'homme et chez la femme, mais dans l'ensemble l'anémie hémolytique apparaît dans les deux sexes à un âge plus tardif que celui auquel on observe le plus grand nombre de maladies de Hodgkin (Tableau I).

Tableau I

	SEXE	AGE		
		DECADE DE FRÉQUENCE MAXIMUM	AGE MOYEN H.	F.
Maladie de Hodgkin	55 à 70 % d'hommes	36 % dans 3e décade	33,5	32,6
Ictère hémolytique dans la maladie de Hodgkin	28 hom. 14 fem.	3e décade pour les cas masculins. 4e décade pour les cas féminins.	40,5	40,7

II. — PLACE DANS L'HISTOIRE DE LA MALADIE.

Il aurait été intéressant de connaître chez tous ces malades les circonstances d'apparition de l'épisode hémolytique et sa place dans l'histoire de la maladie. Cela n'a été possible que pour 31 malades.

Nous avons divisé les malades en 3 groupes.

Premier Groupe :

Cas dans lesquels l'anémie hémolytique a été la manifestation initiale de la maladie, le diagnostic de maladie de Hodgkin n'ayant été fait que plus tard.

Deuxième Groupe :

L'anémie hémolytique vient compliquer une maladie de Hodgkin connue, ou une affection dont la preuve lymphogranulomateuse n'a pas encore été faite.

Troisième Groupe :

L'anémie hémolytique survient comme complication pré-terminale ou terminale.

Premier Groupe :

L'anémie hémolytique a ouvert la scène dans 13 cas. Ce sont les observations de :

— Singer
— Kwasewska
— Gripwall
— Brown et Meynell
— Gruelund
— Davidson (1er de ses 3 cas)
— Langeron - Liefooghe et Berger
— Caussade - Florentin et Chalnot
— Rousere 2 cas
— Scott
— Wasserman - Stats - Schwartz cas 1 et 2.

Deuxième Groupe :

L'ictère hémolytique est venu compliquer une affection dans 6 cas.

Observations de :

— Janbon, Bertrand, Salvaing et Barjon
— Beligan - Vereanu
— Tedeschi - Carnicelli
— Rousere : 2 cas
— Holler : 1 cas.

Sans doute aussi peuvent être mis dans ce groupe 2 cas de Stats, mais nous manquons de précisions à ce sujet (cas n° 2 - 3).

Troisième Groupe :

Dans 13 cas l'ictère hémolytique est survenu comme complication pré-terminale ou terminale.

Ce sont les cas de :

— Marchal, Mahoudeau et Fressinaud
— Fiessinger, Gaultier et Lamotte
— Schiappoli
— Bensis et Gouttas
— Dalous et Fabre
— Parkes - Weber
— Davidson : Cas n°s 2 et 3
— Braiteneerg
— Watson
— Stats : cas n° 1.

III — DUREE DE LA MALADIE, AVANT ET APRES L'EPISODE HEMOLYTIQUE

Premier Groupe :

Dans ce groupe l'ictère hémolytique ayant été un mode de début de la maladie, nous étudierons seulement la durée de survie de ces malades. Nous allons examiner brièvement chacun des cas.

Observations de WASSERMAN [66].

Cas n° 1 : Un an après l'ictère la biopsie d'un ganglion permet de porter le diagnostic de lymphogranulomatose, le traitement permet une rémission de 30 mois.

Cas n° 2 : 4 ans après l'épisode hémolytique traité par la splénectomie, une biopsie ganglionnaire affirme le diagnostic de lymphogranulomatose maligne, on a 2 poussées ganglionnaires ultérieures à un intervalle de 4 ans, la survie totale étant de 12 ans.

Observation de CAUSSADE - FLORENTIN et CHALNOT [14].

Un an après l'épisode hémolytique la malade est encore en vie au moment de la publication.

Observation de GRUELUND [34].

Après une amélioration passagère, la malade rechute et meurt 3 mois et demi après le début.

Cas N° 1 *de* DAVIDSON.

Après une amélioration spontanée de l'ictère hémolytique, il y a récidive et mort au bout de 3 mois.

Cas de SCOTT [62].

Amélioration de 4 ans et demi après splénectomie, récidive de l'anémie hémolytique et mort 3 mois plus tard d'insuffisance rénale due à une amyloïdose.

Observation de BROWN et MEYNELL [12].

La durée totale de la maladie a été de 9 mois; après amélioration de l'ictère sous l'effet du traitement, il y a une reprise du processus hémolytique et mort rapide.

Observation de SINGER [64].

Sous l'influence d'un traitement par radiothérapie splénique et des transfusions on obtient une amélioration de 11 mois, on pratique la splénectomie, mais le malade meurt un peu plus tard. La durée totale de la maladie a été de 2 ans.

Observation de LANGERON - LIEFOOGHE [39].

18 mois après l'ictère hémolytique, une biopsie ganglionnaire révèle la lymphogranulomatose.

Observation de Rousere [59].

Premier cas : 3 ans après l'ictère une biopsie ganglionnaire fait le diagnostic de Lymphogranulomatose maligne.

Deuxième cas : Amélioration après l'ictère.

Observation de Kwasewska [38].

Les poussées hémolytiques se succèdent. La splénectomie amène une disparition de l'hémolyse, mais ensuite apparaissent les adénopathies. La biopsie ganglionnaire apporte le diagnostic de lymphogranulomatose. Quatre mois après le début, la malade traitée par les rayons X est en mauvais état.

Observation de Gripwall.

Amélioration après l'épisode hémolytique mais récidive 6 mois plus tard, nouvelle amélioration après splénectomie.

— Donc 4 malades sont décédés respectivement au bout de :

3 mois, 3 mois et demi, 9 mois, 2 ans.

Dans ces cas là, la mort est donc survenue dans un délai assez bref.

— Un malade a vécu près de 3 ans (Scott).

— 5 malades sont encore en vie au moment de l'étude, 1 an, 4 mois, 2 mois, 18 mois, 3 ans après l'ictère.

Il semble que ces maladies de Hodgkin débutant par un ictère hémolytique et dont l'évolution se fait par poussées successives, aboutissent à la mort au bout d'un temps relativement court, la durée totale de la maladie étant de 3 ans dans le cas le plus heureux.

Deuxième Groupe :

Dans ce groupe nous allons voir depuis combien de temps la maladie avait débuté avant l'apparition de la complication hémolytique et la durée d'évolution ultérieure.

Observation de Beligan - Vereanu [4].

Maladie dc Hodgkin diagnostiquée 6 ans avant l'apparition de l'ictère, amélioration, et récidive 3 mois plus tard traitée par splénectomie, bonnes suites opératoires.

Observation de Tedeschi - Carnicelli [65].

Cinq ans après le diagnostic de maladie de Hodgkin à forme cervicale, apparait un ictère hémolytique aigu. La splénectomie amène une amélioration; 2 ans plus tard la biopsie de nouveaux ganglions cervicaux fait le diagnostic de « lymphome giganto-folliculaire » amélioré par la radiothérapie.

Observation de Holler et Pashkis.

Cas n° 1 : ictère hémolytique 6 mois après le début apparent de l'affection, suivi d'une amélioration après splénectomie.

Observation de Rousere [59].

Cas n° 1 : maladie de Hodgkin axillaire ayant débuté 5 mois auparavant.

Cas n° 2 : 5 ans après le diagnostic de maladie de Hodgkin, apparition brutale d'une anémie au cours d'un épisode infectieux suivi d'une amélioration, avec récidive au bout d'un mois et demi, nouvelle rémission.

Donc la complication hémolytique est survenue au bout d'un temps très variable de 5 mois à 6 ans, par contre, nous n'avons pas de renseignements sur la durée de survie ultérieure.

Troisième Groupe :

Il s'agit de 13 malades pour lesquels l'ictère hémolytique a été une complication fatale.

Observation de Marchal - Mahoudeau et Fressinaud [47].

Maladie de Hodgkin ayant débuté 4 ans plus tôt; évolution terminale en 1 mois et demi.

Observation de Fiessinger - Gaultier - Lamotte [27].

Mort 8 mois après les premiers signes dans un tableau d'ictère hémolytique, hépatomégalie, amyloïdose, ascite.

Observation de Dalous et Fabre [18].

Forme à évolution aiguë et fébrile ayant débuté en janvier avec 8 poussées aiguës fébriles, mort en mai dans un tableau infectieux avec anémie hémolytique. Durée totale de 5 mois.

Observation de Bensis et Gouttas [5].

Maladie ayant débuté 2 ans et demi avant l'issue fatale.

Observation de Schiappoli [63].

Maladie ayant débué 3 ans avant l'apparition de l'ictère; évolution fatale en 1 mois et demi.

Observation de Parkes - Weber [54].

La durée totale de la maladie a été de 3 ans.

Observation de Davidson.

Cas n° 2 : début apparent, 1 an avant son hospitalisation, la mort est survenue rapidement.

Cas n° 3 : maladie ayant débuté il y a 3 ans, mort 1 mois après le début de l'ictère hémolytique.

Observation de Stats.

Evolution totale en 6 mois.

Observation de Watson [67].

Début non précisé, mort rapide en 1 mois dans un tableau d'anémie intense.

Observation de Braitenberg [11].

Début non précisé, l'ictère s'intensifie rapidement, et la mort survient.

D'après cette revue rapide d'observations parues dans la littérature on peut constater que la survenue d'un ictère hémolytique au cours d'une maladie de Hodgkin constitue un élément de pronostic particulièrement défavorable.

Sur les 13 cas mortels, l'anémie hémolytique est survenue 4 fois au cours de formes aiguës de la maladie de Hodgkin dont l'évolution totale a varié de 5 mois à 1 an.

Dans 4 cas la durée totale de l'évolution a été de 2 ans et demi à 3 ans.

Dans 1 cas seulement elle a atteint 4 ans.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

I. — OBSERVATION PERSONNELLE

Madame M... Solange, 23 ans, est hospitalisée le *28 octobre 1958* dans le service de Clinique Médicale - Sud (Professeur J. Tapie) Salle Dieulafoy pour maladie de Hodgkin.

Antécédents familiaux : Rien à signaler.

Antécédents personnels : Rien de particulier.

Maladie actuelle : En juillet 1958, la malade constate une adénopathie cervicale gauche de la taille d'une noix, non douloureuse. Au bout d'un mois et demi, devant l'augmentation de volume de l'adénopathie, elle se décide à consulter son médecin-traitant, le docteur Mage.

Celui-ci fait pratiquer des examens complémentaires qui donnent les résultats suivants :

Sédimentation: 1 heure: 50 mm, 2 heures: 79 mm.

Hémogramme :

Hématies	4 170 000
Leucocytes	10 200
Hémoglobine	80 %
Valeur Globulaire	0,9
Poly. Neutro	72
Poly. Eosino	1
Poly. Baso	1
Lymphocytes	22
Monocytes	4

Myélogramme :

Poly. Neutro	26
Poly. Eosino	5
Métamyélo. Neutro	35
Métamyélo. Eosino	15
Promyélocytes	4
Lymphocytes	7
Plasmocytes	4
Hémo-histioblastes	1
Hémo-cytoblastes	15
Pro-érythroblastes	2
Normoblastes	15
Mégacaryocytes	Normaux

Devant cette réaction myélocytaire médullaire, en particulier l'augmentation des éléments éosinophiles, la biopsie d'un petit ganglion cervical est décidée.

L'examen histologique donne le résultat suivant :

« Ganglion homogénéisé ayant plusieurs caractères qui imposent le diagnostic de maladie de Hodgkin :

— la structure est abolie,
— la sclérose est intense sous forme de très fines travées dissociées,
— il existe des nids de polynucéaires,
— les cellules de Sternberg sont nombreuses dans certaines régions,
— il n'y a pas de lésions tuberculeuses associées ».

L'hospitalisation de la malade est alors décidée.

Examen clinique à l'Entrée.

Aucun signe fonctionnel. Ni asthénie, ni anorexie, ni prurit, ni insomnie. Etat général satisfaisant. Poids : 55 kg. Température normale. Adénopathie unique dans la région cervicale gauche, volumineuse, indolore, non adhérente au plan profond. Aucune autre adénopathie dans les autres aires ganglionnaires. Petite hypertrophie splénique. Rate percutable mais non palpable. Par ailleurs, rien à signaler.

Examens complémentaires :

Intradermo-réaction à 50 unités de tuberculine : négative.

Sédimentation : 1 h. : 100 mm, 2 h. : 120 mm.

Hémogramme :

Hématies	3 500 000
Leucocytes	10 000
Hémoglobine	68 %
Valeur Globulaire	0,98
Poly. Neutro	79
Poly. Eosino	1
Poly. Baso	1
Lymphocytes	3
Moyens Mono	10
Monocytes	6

L'examen O.R.L. est négatif, le fond de l'œil est normal, la radiographie pulmonaire ne montre pas d'image anormale au niveau du parenchyme ou du médiastin. On note seulement un certain élargissement de l'image des gros vaisseaux cardiaques.

Evolution et traitement pratiqué.

La malade est soumise immédiatement à la radiothérapie sur deux champs cervicaux antérieur et postérieur et reçoit 1 500 r au total par champ en 12 séances, du 28 octobre au 17 novembre 1958.

Au moment de son départ, son état général est extrêmement satisfaisant. L'hémogramme est le suivant :

Hématies	4 100 000
Leucocytes	6 000
Hémoglobine	70 %
Valeur Globulaire	0,85
Poly. Neutro	78
Poly. Eosino	3
Lymphocytes	3
Moyens Mono	8
Monocytes	8

Sédimentation : 1 h. : 44 mm - 24 h. : 118 mm.

La radiographie pulmonaire est normale.

La malade quitte le service le 18 novembre 1958. Elle sera régulièrement suivie à la consultation externe.

2° Elle est revue le *12 mai 1959*.

A suivi un traitement à base d'anti-anémiques et fortifiants généraux. N'éprouve plus d'asthénie. A recommencé à travailler. Appétit satisfaisant, poids en hausse. A grossi de 3 ou 4 kg. Elle n'accuse aucun trouble fonctionnel : ni toux, ni dyspnée, ni prurit, ses règles sont normales. L'examen clinique montre seulement un petit ganglion dans chaque creux sus-claviculaire droit et gauche de la taille d'un petit pois. L'hémogramme est le suivant :

Hématies	3 600 000
Leucocytes	4 700
Hémoglobine	78 %
Valeur Globulaire	1
Poly. Neutro	78
Poly. Eosino	1
Lymphocytes	13
Moyens Mono	1
Monocytes	8

Vitesse de sédimentation : 1 heure : 65 mm.

L'examen radioscopique pulmonaire montre des coupoles diaphragmatiques mobiles et seulement une accentuation de l'arc moyen. Il est conseillé de se contenter de fortifiants par voie générale et d'essayer de retarder le plus possible la mise en œuvre d'une thérapeutique active, hormonale ou radiothérapie.

3° Elle se présente à nouveau à la consultation le *1er septembre 1959*.

Le traitement suivi a consisté uniquement en fortifiants généraux et anti-anémiques. L'état général est satisfaisant. On note seulement un léger amaigrissement mais pas d'asthénie et l'appétit est bon.

Il n'existe aucun trouble fonctionnel, ni toux, ni dyspnée, ni prurit et les règles sont normales. L'examen clinique est entièrement négatif. On ne note ni adénopathies, ni splénomégalie.

L'examen hématologique donne le résultat suivant :

Hématies	4 600 000
Leucocytes	8 400
Hémoglobine	87 %
Valeur globulaire	0,95
Poly. Neutro	75
Poly. Eosino	2
Lymphocytes	9
Moyens Mono	10
Monocytes	5

4° Elle se présente à la consultation le *14 juin 1960*, extrêmement pâle.

L'examen clinique ne montre rien de particulier et notamment ni hépatomégalie ni splénomégalie, mais il existe une dyspnée très marquée.

L'hospitalisation immédiate est décidée. L'hémogramme est le suivant :

Hématies	1 800 000
Leucocytes	4 300
Hémoglobine	30 %
Valeur Globulaire	0,85
Poly. Neutro	70
Lymphocytes	11
Moyens Mono	2
Monocytes	17

L'hématologiste signale que les hématies sont très fréquemment agglutinées.

Les examens complémentaires montrent :

Cuti-réaction : Négative. *Intradermo-réaction* à 50 unités : Négative.

Sédimentation : 56-125.

Groupe sanguin : A. *Rhésus :* positif.

Myélogramme : le 14 juin 1960.

Moelle riche.

Myéloblastes	1,8
Promyélocytes	1,2
Myélocytes Neutro	0,4
Métamyelo. Neutro	8
Métamyelo. Eosino	1
Poly. Neutro	24
Poly. Eosino	2
Poly. Baso	0,2

— Soit au total : *48,6* % d'éléments granuleux.

Lymphocytes	5
Monocytes	0,6

— Soit *5,6* % d'éléments hyalins.

Pronormoblastes	0,8
Normoblastes basophiles	5,8
Autres normoblastes	39,2

— Soit au total : *45,8* % d'éléments érythroblastiques.

Devant cette anémie importante, légèrement hypochrome avec erythroblastose médullaire, la possibilité d'une anémie hémolytique est évoquée. Elle est confirmée par le taux élevé du fer sérique : 112 gammas, de la blilirubine totale : 21 mg (directe : 4 mg, indirecte : 17 mg). La résistance globulaire est sensiblement normale : Hémolyse initiale : 5,6, hémolyse franche : 5, hémolyse totale : 3.

La recherche des auto-anticorps montre des auto-anticorps froids, test faiblement positif. Hématies revêtues.

Par ailleurs, l'électrocardiogramme ne montre aucune anomalie majeure, seulement une forte déviation axiale gauche.

La radiographie thoracique est normale et on ne note, en particulier, aucune adénopathie médiastinale.

Devant cette anémie hémolytique à auto-anticorps, seule manifestation clinique de la maladie, il est institué d'abord une thérapeutique consistant uniquement en transfusions de globules déplasmatisés tous les deux ou trois jours.

Du 14 juin au 1er juillet, la malade reçoit 8 transfusions de 200 cc. Les résultats sont très brillants sur l'état général. La malade se recolore, il n'apparaît toujours ni

adénopathies, ni splénomégalie. La température qui était irrégulière se normalise et les constantes biologiques s'améliorent.

Le 1er juillet :

Hématies	3 400 000
Leucocytes	5 200
Hémoglobine	66 %
Valeur Globulaire	0,98
Poly. Neutro	74
Lymphocytes	8
Monocytes	8
Moyens Mono	10

Sédimentation : 24 - 128.

Le 4 juillet, la bilirubine n'est plus qu'à 4 mg. Il persiste des auto-anticorps de type froid. Les hématies sont revêtues, le test de Coombs est positif. Mais il n'existe pas de protéines anormales.

La malade est mise alors à la Delta-Cortisone : 30 mg par jour par voie buccale en association avec l'Isoniazide : 30 cg par jour, par voie rectale. L'amélioration se poursuit.

Elle est autorisée à sortir le 23 juillet. Un dernier bilan fait avant son départ, a montré une cuti-réaction négative, et une intradermo-réaction à 50 unités négative. Une radiographie pulmonaire qui ne montre toujours aucune image anormale, ni parenchymateuse, ni médiastinale. L'hémogramme du 19 juillet donne :

Hématies	4 000 000
Leucocytes	11 700
Hémoglobine	81 %
Valeur Globulaire	1
Poly. Neutro	84
Poly. Eosino	1
Lymphocytes	5
Moyens Mono	6
Monocytes	4

Sédimentation : 1 h. : 46 mm; 24 h. : 102 mm.

La malade n'a plus reçu aucune transfusion depuis le 1er juillet. Elle rentre chez elle et il lui est conseillé de poursuivre la corticothérapie associée à une thérapeutique de sécurité par l'Isoniazide.

5° Elle se présente le *13 septembre 1960* à la consultation, adressée par son médecin en raison de l'importance de l'anémie. L'état général paraît, dans l'ensemble, satisfaisant. Elle est moins fatiguée, ses règles sont revenues normalement, mais elle est encore pâle, et dyspnéique à l'effort. Depuis sa sortie du service, elle a pris 15 mg par jour de Deltacortisone et un suppositoire d'Isoniazide, à 30 cg. Elle est à nouveau hospitalisée.

Examen clinique : L'examen clinique montre une hypertrophie splénique modérée. Le foie paraît normal. Il n'y a pas d'adénopathies périphériques. La radiographie thoracique ne montre ni atteinte parenchymateuse ni adénopathies médiastinales. Les examens complémentaires pratiqués dès l'entrée donnent les résultats suivants :

Cuti : Négative — *Intradermo-réaction* : Négative.

Hémogramme :

Hématies	2 300 000
Leucocytes	10 000
Hémoglobine	48 %
Valeur Globulaire	1,04
Poly. Neutro	77
Lymphocytes	6
Moyens Mono	6
Monocytes	11

Sédimentation : 85 - 185.

Urines : Albumine : 0; Glucose : 0; Culôt : normal.

Urée sanguine : 0,24; *Protides* : 72 g; *Taux de prothrombine* : 65 %.

Howell : 1.15 (témoin 1); *Héparine* : 9 (témoin : 7,30).

Bilirubine totale : 26 mg (directe : 6 mg, indirecte : 20 mg).

Fer sérique : 212 gammas. Pas d'auto-anticorps libres. Hématies revêtues. *Test de Coombs* : Positif.

On se trouve donc à nouveau en face du tableau d'une anémie hémolytique pratiquement isolée. La corticothérapie est poursuivie à la même dose et on associe tous les deux jours une transfusion de globules déplasmatisés. Celles-ci sont très bien tolérées. Mais l'amélioration est lente. Après 10 transfusions de 200 cc, le 30 septembre, l'hémogramme est le suivant :

Hématies	3 000 000
Leucocytes	7 800
Hémoglobine	62 %
Valeur Globulaire	1,03
Poly. Neutro	77
Lymphocytes	3
Moyens Mono	9
Monocytes	9
Myélocytes Neutrophiles	2

On suspend alors les transfusions, on augmente les doses de corticoïdes et la malade est traitée jusqu'au 25 octobre par la Delta-Cortisone à la dose de 40 mg par jour. Dans ces conditions, le taux de la bilirubine diminue légèrement. Il est de 16 mg le 3 novembre (indirecte : 13 mg) mais la déglobulisation s'accentue :

Hématies	1 900 000
Leucocytes	6 600
Hémoglobine	38 %
Valeur Globulaire	1
Poly. Neutro	90
Moyens Mono	4
Monocytes	4
Cellules hyperbasophiles	2

On décide alors de recourir à la radiothérapie splénique. Elle a reçu au total 300 r à raison de 50 r par séance, 6 séances du 25 octobre au 8 novembre. Cette radiothérapie entraîne quelques malaises sur le plan général. Elle nécessite tous les deux jours des transfusions de globules déplasmatisés. Elle ne s'accompagne pas d'une amélioration hématologique importante. Le

9 novembre l'hémogramme est le suivant :

Hématies	2 600 000
Leucocytes	5 000
Hémoglobine	56
Valeur Globulaire	1,08
Poly. Neutro	82
Poly. Eosino	1
Lymphocytes	3
Moyens Mono	8
Monocytes	6

Sédimentation : 1 h. : 102 mm; 24 h. : 135 mm.

Bilirubine : 16 mg; *Fer sérique* : 153 gammas.

Une électrophorèse des protides pratiquée le 26 octobre, a donné le résultat suivant :

Protides	60 gr.
Albumines	43 %
Globulines Alpha 1	7 %
» Alpha 2	5 %
» Béta	11,6 %
» Gamma	33,4 %

Les transfusions sont poursuivies, associées à la Delta-Cortisone, à la dose de 40 mg par jour jusqu'au 14 novembre, date à laquelle les transfusions sont arrêtées et la dose de corticoïdes portée à 80 mg. On assiste alors à une amélioration de l'anémie (le taux des érythrocytes dépasse 3 millions), à un ralentissement de la sédimentation : 78 mm en une heure. La bilirubine tombe à 8 mg.

Ensuite se produit un épisode d'infection staphylococcique de l'aile du nez qui ne cède pas à l'Erythromycine par voie orale et justifie 3 séances de 100 r de radiothérapie sur le nez. Le 15 décembre, un nouveau bilan donne des résultats assez encourageants : Le taux des globules rouges est à 3 700 000; il n'y a pas d'anticorps libres. Le test de Coombs est très faiblement positif, à 4° C. seulement. Les hématies sont très faiblement revêtues. Il existe donc une amélioration biologique indiscutable.

A ce moment apparaît une thrombose veineuse du membre inférieur gauche. Celle-ci ne paraît pas liée à une hypercoagulabilité sanguine puisque, au contraire,

les examens de la crase montrent une hypocoagulabilité. La malade est donc traitée par l'Héparine, à dose très prudente, puis par un demi comprimé de Dicoumarol. Il va persister un oedème résiduel de cette jambe. L'état général s'aggrave. Une température irrégulière s'installe et l'anémie persiste, le taux des érythrocytes variant entre 3 400 000 et 1 700 000. Le taux des leucocytes est toujours faible et ne dépasse pas 5 800 et il est, en période terminale, de l'ordre de 2 000. On assiste d'ailleurs au passage dans le sang de quelques rares éléments immatures. La sédimentation est toujours extrêmement accélérée.

On a cherché à mettre en évidence à l'origine de cette phlébite, une hernie hiatale, mais la recherche effectuée dans ce sens s'est avérée négative. Il est vraisemblable qu'une adénopathie pré-aortique a dû favoriser cette thrombose. L'état de la malade n'a cessé de s'aggraver malgré une corticothérapie massive : 50 mg de Delta-Cortisone par jour, plus 40 mg de Solumédrol intraveineux, des transfusions répétées de globules déplasmatisés, des perfusions de sérum et d'électrolytes. Le 27 février, veille du jour où elle a été autorisée à quitter le Service, l'hémogramme était le suivant :

Hématies	2 600 000
Leucocytes	2 000
Hémoglobine	50 %
Valeur Globulaire	0,96
Poly. Neutro	60
Poly. Eosino	1
Lymphocytes	12
Moyens Mono	21
Monocytes	6

Sédimentation : 1 h. : 124 mm; 24 h. : 146 mm.

II. — OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTERATURE.

Nous allons rapporter ici, 3 observations illustrant particulièrement bien les 3 modes d'apparition de l'ictère hémolytique.

Première Observation : GRUELUND [34] :

« Un cas de lymphogranulomtatose maligne avec anémie hémolytique ».

— Jeune fille de 18 ans, hospitalisée le 16 mai 1946, pour une anémie grave.

Antécédents familiaux : Rien à signaler.

Antécédents personnels : Une année auparavant, elle avait présenté une anémie légère traitée par le fer et des toniques à base d'arsenic et de strychnine.

Maladie actuelle : 2 mois avant son admission à l'hôpital, asthénie et étourdissements sont apparus. Plus tard, elle accusa des maux de tête et une sensation d'oppression abdominale, 2 jours avant l'hospitalisation, elle présente vomissements et épistaxis.

L'urine est foncée et les matières fortement colorées. A l'examen physique : Anémie marquée, sub-ictère des conjonctives et de la peau. Conservation de l'appétit, haleine fétide. Décoloration des lèvres et de la langue. On constate un ganglion douloureux de la taille d'une noisette en haut du creux axillaire gauche.

Auscultation cardiaque et pulmonaire normales.

Pas d'hépatosplénomégalie. Température à 37° 8,

Hémogramme :	Hématies . . .	840 000	PN 80 %
	Leucocytes . . .	24 000	L 80 % polychromes.
	Hb	15 %	
	Vg	0,88	
	Plaquettes . . .	299.000	
	.Réticylocytes .	4 %	

Résistance osmotique : début d'hémolyse 5,5 ‰, pas d'hémolyse totale aux plus fortes dilutions.

V.S. : 184 mm à la première heure.

Urines : Pas d'albumine, ni de sucre, présence d'urobiline.

Traitement et Evolution.

La malade reçoit 6 transfusions de sang qui ont un heureux effet sur l'état général, mais restent sans effet sur le pourcentage de l'hémoglobine qui atteint un maximum de 43 % pendant quelques jours, mais de nouveau tombe rapidement à 20 %. La température persiste à 38°.

On pense alors qu'une pneumonie se développe du côté droit et on donne de la Pénicilline pendant 8 jours (1 200 000 U). Le ganglion du creux axillaire demeure inchangé et on ne note pas d'autre tuméfaction ganglionnaire.

Comme les auteurs supposaient qu'il s'agissait d'une anémie hémolytique d'origine inconnue, sur laquelle les transfusions sanguines étaient sans effet, la malade a été adressée 3 semaines plus tard, à un Centre Chirurgical pour splénectomie. Des transfusions sanguines furent effectuées avant (1 litre) et après (500 cc) l'opération. La rate fut enlevée, les suites opératoires sans complications, à titre prophylactique on donna 32 gr. de sulfaméthylthiodiazol.

Le 18 juin 1946, la malade revient dans le Service de Clinique Médicale, l'hémogramme est le suivant :

Hématies	3 510 000	PN	75 %
Leucocytes	8 100	E	1 %
Hb	81 %	L	24 %
Vg	1,09		
Plaquettes	480.000		

Anisocytose, poïkilocytose, hyperchromie. Réticulocytes 1,6 %.

Résistance osmotique :
— début d'hémolyse à 5,5 ‰;
— hémolyse totale à 3,0 ‰.

Vitesse de sédimentation : 132 mm à la 1re heure.

Urines : pas d'urobiline.

L'avenir de la malade paraissait bon; le taux d'hémoglobine fortement remonté, l'ictère a disparu, l'état général est bon.

— Cela ne dure pas : 4 jours après son retour, elle présente des douleurs en coups d'aiguille dans le côté gauche du thorax et les jours suivants, apparaît un épanchement pleural; à la ponction pleurale on trouve un liquide séreux, fluide; la température se maintient aux environs de 39°. Progressivement, des symptômes gastro-intestinaux avec nausées et vomissements apparaissent, ensuite un ictère; 2 mois après l'hospitalisation, elle commence à se plaindre de douleurs dans le creux axillaire gauche, irradiant tout le long de la veine jugulaire. Le ganglion du creux axillaire gauche décrit à son arrivée est toujours au même endroit, mais maintenant, des ganglions de la taille d'une noisette sont apparus au niveau du cou et du creux axillaire droit, quelques-uns d'entre eux étant douloureux. De plus, on note des traces de grattage sur la peau de l'abdomen et, pour la première fois, les auteurs envisagent le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

— La radiographie pulmonaire et plus spécialement la biopsie d'un ganglion vérifient rapidement ce diagnostic.

Comme on s'y attendait, la malade rechute rapidement, et malgré la baisse du taux de l'hémoglobine elle récupère si bien qu'elle peut rentrer chez elle pendant un court laps de temps. A ce moment-là, la température est normale et à l'auscultation pulmonaire on entend seulement quelques râles On n'effectue pas de traitement réel en particulier ni transfusion sanguine, ni radiothérapie.

Hémogramme :	Hématies	2 670 000
	Leucocytes . . .	31 880
	Vg	56 %
	Hb	1,01
	Réticulocytes ..	4,2 %

V.S. : 163 mm à la première heure.

Dernier stade :

Trois semaines plus tard, la malade est de nouveau admise en Clinique Médicale. Elle ne s'est jamais alitée en dépit d'une anémie grave et évolutive. Elle devient alors somnolente et comateuse, et meurt 3 jours plus tard.

Hémogramme :	Hématies	530 000	PN	58
	Leucocytes . . .	49 160	E	4
	Hb	20 %	L	38
	Vg	1,81		

Nombreuses hématies nuclées, anisocytose, réticulocytes : 5,6 %.

Examens paracliniques.

— Ponction sternale (22 mai 1946) :

Hyperplasie considérable de la moelle osseuse avec une forte prédominance érythropoïetique, myélocytes nuclées et quelques mégaloblastes.

— Ponction sternale (27 mai 1946) :

Moelle osseuse avec extrême hyperplasie affectant à la fois l'érythropoïese et la leucopoïese.

— Examen microscopique de la moelle sternale (après vérification nécropsique) :

Légère éosinophilie dans la partie spongieuse de l'os, mais sans structure granulomateuse.

— Examen microscopique de la rate (820 gr. 20 cm × 12 × 6) :

Changement considérable et diffus sans caractère d'infiltration ni de prolifération accompagnée d'une forte hyperhémie.

Cellules : leucocytes, cellules plasmatiques, nombreuses cellules en mitose (éléments réticulo-endothéliaux ou jeunes erythroblastes basophiles), quelques myelocytes et quelques megacaryocytes. Les follicules lymphatiques sont petits, presque atrophiques, quelques concretions d'hémosidérine.

CONCLUSION :

Splénomégalie avec hématopoïese extra-médullaire marquée, forte hyperhémie et quelques concretions d'hémosidérine (modifications de la rate probablement dues à l'ictère hémolytique).

Examen microscopique du ganglion lymphatique : donne les signes histologiques typiques de la lymphogranulomatose maligne.

RESUME :

Il s'agit donc d'une jeune fille qui présente une anémie grave. On s'aperçoit que cette anémie est de type hémolytique, non hériditaire. A son entrée, on trouve seulement un petit ganglion lymphatique du creux axillaire gauche. Son état s'aggrave : l'anémie augmente en dépit de transfusions sanguines. On effectue la splénectomie qui a temporairement un heureux effet; mais un mois plus tard les adénopathies se généralisent, elle rechute et devient anémique. Par la radiopulmonaire et spécialement la biopsie ganglionnaire on vérifie le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

La mort a lieu 3 mois 1/2 après la première hospitalisation.

DEUXIEME OBSERVATION : TEDESCHI et CARNICELLI [65] :

« Maladie de Hodgkin avec anémie hémolytique aiguë et lymphome giganto-folliculaire ».

Première hospitalisation :

« Maladie de Hodgkin Cervicale - Juillet 1935 ».

Il s'agit d'un homme de 34 ans.

Antécédents personnels et familiaux : Négatifs.

Hospitalisé pour un bilan à la suite de l'apparition d'une masse sur le côté droit du cou, dont le début apparent remonte à 3 mois.

On procède à une exérèse et l'examen anatomo-pathologique révèle « une lymphogranulomatose typique ».

— Le malade est traité par radiothérapie; le bilan sanguin est satisfaisant.

Deuxième hospitalisation :

« Anémie hémolytique aiguë - 26 septembre 1940 ».

Avec comme signe principal une fatigue et des céphalées durant depuis 1 mois. La fatigue apparaît progressivement et de plus l'ictère est découvert par une infirmière de l'usine où il était employé. Il est adressé à son médecin de famille qui pense « à un ictère catarhal » et prescrit le repos au lit. Toutefois, son état ne s'améliore pas, son hospitalisation est décidée.

Examens :

Homme en bon état général, se plaignant de forts maux de tête, de faiblesse et d'une douleur abdominale diffuse. Extrêmement pâle, léger teint sub-ictérique de la peau et des conjonctives.

Autres examens : pouls : 100 - TA : 14-9 - rythme respiratoire : 20/mn.

Hémogramme :	Hématies . . .	2 300 000	PN	63
	Leucocytes ...	19 600	Mm	8
	Hb	43 %	L	6
	Réticulocytes	19,2 %	Mc	3

Polychromatophilie et anisocytose avec une tendance à la sphérocytose.

Fragilité globulaire : hémolyse débutant à 6,0 ‰, hémolyse totale à 4 ‰.

Urines : urobilinurie.

Pendant les 9 premiers jours de l'hospitalisation le malade accuse une baisse régulière des hématies dans son sang. On porte le diagnostic d'anémie hémolytique et il est traité par des transfusions sanguines répétées, mais il en résulte seulement une amélioration passagère.

— Le 5 octobre, le malade présente une crise hémolytique aiguë, le taux des hématies tombant à 1 100 000 par millimètre cube et l'hémoglobine à 27 %. Après un frisson initial, on pratique 2 transfusions de 500 centimètres cube de sang total, suivies de frissons répétés et d'une hémoglobinurie. Le même jour, le malade subit une splénectomie.

— Rate : 360 gr. 15 × 5 cm.

Contours réguliers, la capsule est lisse, glissante, gris ardoisé. La coupe de section montre une pulpe très rouge et augmentée, on ne voit pas de follicules lymphatiques et la trabéculation ne semble pas épaissie.

Histologie : diagnostic de « rate hémolytique » basé sur l'érythrophagocytose intense et l'hyperplasie des cellules réticulaires. Les foyers de métaplasie myéloïde sont interprétés comme compensateurs de la sévère dyscrasie sanguine, alors que l'augmentation du tissu collagène et hyalin des follicules lymphatiques représenteraient des remaniements limitant l'effort de régénération sanguine.

— Bonnes suites opératoires. Amélioration sanguine lente et soutenue, si bien qu'une semaine après l'opération, les hématies sont remontées à 2 180 000 et le taux de l'hémoglobine à 42 %.

— Nette amélioration des maux de tête et des autres symptômes

Le 19e jour après l'opération, apparition soudaine d'une douleur vive dans la partie gauche du thorax, accompagnée de sueurs, pâleurs, dyspnée, et suivie de fièvre, avec une expension thoracique limitée, des bruits respiratoires assourdis, des râles humides à la base inférieure gauche. La radio pulmonaire permet de conclure à un petit infarctus pulmonaire.

Il reprend des forces et sort 32 jours après l'opération..

Troisième hospitalisation :

« Lymphome giganto-folliculaire et maladie de Hodgkin cervicale ».

— Réhospitalisation le 21 juin 1942 pour un gros ganglion du côté gauche du cou qui s'est développé progressivement en 6 semaines environ, sans signes généraux. Après sa sortie en 1940, il allait parfaitement bien et son taux d'hématies et d'hémoglobine étaient revenus à la normale.

— Au moment de sa 3e hospitalisation, l'examen est négatif à l'exception d'une masse ferme à l'angle du maxillaire mesurant 5 cm dans sa plus grande dimension.

Hémogramme :	Hématies . . .	4 180 000	PN	76
	Leucocytes . .	15 800	Mm	3
	Hb	95 %	L	19
			E	2

— Pas de fragilité globulaire.

— Exérèse de la masse cervicale : à la section ressemble à un conglomérat de ganglions lymphatiques lisses, extérieurement gris rosé et juteuse à la surface de coupe.

— *Histologie* : Le pléiomorphisme cellulaire et les cellules géantes de type Reed-Sternberg qui en 1935 avaient conduit au diagnostic de maladie de Hodgkin sont présentes dans les ganglions lymphatiques mainte-

nant remaniés, mais en des zones limitées et peu apparentes. En ce moment le trait frappant est la présence de nodules semblables à des follicules par la taille et l'aspect, la majorité d'entre eux ayant atteint des proportions gigantesques. Ces nodules semblables à des follicules, ont d'énormes centres germinatifs et des amas disséminés de grandes cellules lymphocytiques, avec une cytologie intime de lymphoblastes Entre ces cellules on peut voir un délicat réticulum et autour de chaque centre germinatif un épais manchon de petits lymphocytes murs. Chaque follicule est finement limité et entre chaque follicule il y a une mince rangée de tissu lymphoïde comprimé. En de nombreux endroits toutefois, les follicules semblent avoir fait effraction à travers le tissu inter-nodulaire pour venir confluer avec un effacement complet de la structure normale, une compression et une disparition des espaces sinusaux simulant un lymphome lymphocytique. La capsule fibreuse est épaissie, imputable surtout à la prolifération du collagène, et seulement en des endroits limités on trouve quelques infiltrations cellulaires, surtout des lymphocytes. On trouve dans le tissu de nombreuses granulations brun-jaunâtre de pigment sanguin. Quelques-unes de ces granulations sont libres, d'autres à l'intérieur de grands macrophages. Les plus grands dépôts de pigment se trouvent dans les cellules endothéliales bordant les sinus.

— Le diagnostic anatomo-pathologique est « lymphome giganto-folliculaire » associé à une maladie de Hodgkin.

— Les suites opératoires sont bonnes, on effectue une série de radiothérapie, le malade va bien et continue à mener une vie normale.

TROISIEME OBSERVATION : Noël Fiessinger - M. Gaultier - M. Lamotte [27].

« Lymphogranulomatose maligne avec anémie et ictère hémolytique et hépatique terminal. Dégénérescence amyloïde diffuse à prédominance hépatique ».

V. K..., ouvrier typographe, âgé de 17 ans, est hospitalisé dans le Service Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, le 28 septembre 1940.

Antécédents collatéraux :

— Une sœur de 19 ans est porteuse d'un pneumothorax droit pour une tuberculose dont l'évolution est actuellement favorable.

— Un frère a été réformé en 1939 pour « un voile pulmonaire ».

Antécédents personnels :

— Rien à signaler.

Maladie actuelle :

— Le 10 mars 1940, découverte fortuite d'une adénopathie jugulaire droite formée par un ganglion isolé et indolent. D'abord de la taille d'une noix, il augmente rapidement de volume pour atteindre celui d'une mandarine.

— Devant l'absence de tout autre signe clinique, l'intégrité de l'état général, son médecin s'oriente vers le diagnostic d'adénopathie tuberculeuse, ordonne des irradiations ultra-violettes. Cependant, l'adénopathie s'étend, atteignant toute la chaîne cervicale droite, des ganglions apparaissent également dans la région jugulaire gauche puis le creux axillaire droit. En même temps s'installe une légère asthénie qui oblige le malade à restreindre son activité.

— Le 29 avril il entre à l'Hôpital Lariboisière.

— Une biopsie ganglionnaire sus-claviculaire gauche permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Hodgkin; 10 séances de radiothérapie sont faites et le malade sort de l'hôpital le 2 juillet, ne présentant plus d'adénopathies perceptibles.

— Durant le mois d'août apparaît un léger amaigrissement et surviennent 2 épistaxis. Le mois de septembre est marqué par une poussée ganglionnaire importante cervico-axillaire; mais en outre, on note l'installation d'un sub-ictère avec anémie, l'asthénie extrême forçant à l'alitement; les épitaxis se répètent

(quatre ou cinq dans le mois); la température s'inscrit autour de 38°, irrégulière. Pendant 8 jours au début du mois est apparue une diarrhée avec selles liquides et fétides.

A l'examen on est frappé par l'émaciation, le teint à la fois pâle et subictérique, l'asthénie considérable rendant tout mouvement pénible. En effet, l'amaigrissement est très marqué, le poids a fléchi de 15 kgs depuis le début de la maladie. L'abdomen est légèrement tendu, l'ombilic est déplissé sans qu'une matité déclive puisse être mise en évidence dans les flancs. Par contre, les pieds et les chevilles sont infiltrés par oedème blanc, gardant l'empreinte du doigt. L'anémie est évidente, les téguments et les muqueuses sont décolorées de façon uniforme et intense. On perçoit un souffle anémique cardiaque jugulaire. La dyspnée apparaît au moindre effort, et le pouls est rapide : 110. A cette pâleur s'ajoute une teinte jaune pâle prédominant à la face et à la partie supérieure du thorax. Température 38°,8 le soir, 37°,3 le matin.

— Les adénopathies cervicales sont visibles de chaque côté du cou, les ganglions sont de volume variable, étagés tout le long de la chaîne cervicale. On note aussi des adénopathies volumineuses dans les creux axillaires ainsi que de petites adénopathies inguinales. A tous ces sièges, les ganglions revêtent les caractères classiques des adénopathies Hodgkiniennes : fermes, indolents, sans périadénite.

— Le foie est légèrement ptosé et largement augmenté de volume. Il mesure 16 cm sur la ligne mamellonnaire droite, sa face antérieure est lisse, de consistance ferme. Le palper est légèrement douloureux.

— La rate n'est pas palpable.

— On perçoit à la pointe un souffle systolique sans doute anémique.

— La tension est basse : 11-5,4.

— La base pulmonaire droite est mate sans bruits adventices.

— Les urines sont foncées et contiennent des traces d'albumine.

Hémogramme :	Leucocytes 14 320	PN	62
		L	6
		Gd.L	25
		M	7

Le myélogramme est très pauvre sans aucun signe de régénérescence érythroblastique.

— Cette anémie est associée à des anomalies de la coagulation : temps de coagulation de 12 minutes avec sédimentation des hématies et défaut de rétraction du caillot rouge.

— Par contre, le temps de saignement est normal; le signe du lacet négatif.

— La résistance globulaire est légèrement diminuée : hémolyse initiale 5; totale 3,80.

— Bilirubinémie : 60 mg; Bilirubinémie indirecte : 36 mg.

— Urines : pigments +; urobiline +++.

— Dans le sang : cholestérol total : 0,70 (libre 0,44; estérifié 0,26).

— Protides totaux : 68 gr. (albumine 25 et globuline 23).

—Hémoculture faire sur milieu de Lowenstein sera négative.

— L'existence de l'hépatomégalie fait pratiquer une biopsie hépatique; l'examen du fragment de parenchyme prélevé révèle une dégénérescence cellulaire homogène prédominant à la région périportale; les cellules de la région moyenne du lobule ont presque entièrement disparu et sont remplacées par une infiltration hyaline considérable des sinusoïdes tandis qu'au centre du lobule des îlots de cellules sont chargés de pigments ocres et bilirubiniques avec images de cholothrombose microscopique. L'aspect est celui d'une dégénérescence amyloïde typique. Ce diagnostic est confirmé par la coloration élective au violet de Paris.

— Pour parer à l'anémie intense de petites transfusions de 100 Cc de sang sont faites (4 en tout). Elles n'ont qu'un faible retentissement sur le nombre des globules rouges.

— Le 3 octobre :

— Hémogramme : Hématies 1 290 000
Leucocytes 11 280
Hb . . . . . 30 %
Vg 1,1

A cette date on perçoit un frottement péricardique intense et râpeux dans toute l'aire précordiale où il s'accompagne d'un frémissement systolique fortement perçu à la palpation. Une matité déclive limitée est perçue dans les flancs, mais la ponction exploratrice du péritoine reste négative.

— La tension artérielle est à 9,5-3,5.

— Une radiographie pulmonaire montre à la fois l'existence d'adénopathies juxta-trachéales, droites et gauches, et surtout l'image typique d'une péricardite avec épanchement.

— Le 8 octobre, les adénopathies sont inchangées, le foie mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite; les signes d'ascite sont plus marqués, l'ombilic est franchement déplissé.

— Le 10 octobre, apparaît une diarrhée séreuse avec selles très nombreuses et fétides. Puis survient une éruption purpurique sur la paroi antérieure du thorax et le malade meurt le 13 octobre.

Autopsie (Professeur Leroux) :

Ascite de 3 litres environ de liquide séro-fibrineux.

Le foie pèse 2 kg. 820 gr., il est dur, lisse, a l'aspect miroitant avec un lacis grisâtre sur un fond ocre qui caractérise l'amylose. A la coupe, le parenchyme contient plusieurs nodules de la taille d'une noisette, polylobés, fermes et blanchâtres d'aspect granulomateux.

La rate pèse 450 gr., elle présente l'aspect typique d'une rate porphyre hodgkinienne.

Les reins ont l'aspect classique de reins amyloïdes. Ils pèsent respectivement 165 et 175 gr.; les surrénales sont également infiltrées par la substance amyloïde.

Il existe des adénopathies de taille considérable tout le long de l'aorte abdominale.

Thorax : volumineuse masse de ganglions rétro-sternaux et médiastinaux, il existe un épanchement pleural bilatéral, séro-fibrineux d'un demi litre environ; de même un épanchement intra-péricardique abondant.

Examens histologiques :

1° *Ganglions* : On trouve une infiltration de toute la pulpe par un tissus granulomateux typique avec cellules épithéliales, plasmocytes, fibroblastes, polynucléaires et très belles cellules de Sternberg.

2° *Le foie* : Hépatite amyloïde diffuse avec disparition presque complète du parenchyme normal, quelques cellules hépatiques infiltrées de pigments ocres avec cholothrombose microscopique sont visibles au centre de lobule. La surcharge amyloïde prédomine dans la partie moyenne de celui-ci tandis qu'à sa périphérie existe un groupement de cellules en dégénérescence vacuolaire.

3° *Râte* : En dehors des nodules granulomateux, la râte est farcie de larges plages d'amylose autour des vaisseaux. Il existe en outre, une infiltration diffuse polymorphe de nature lymphogranulomateuse. La pulpe présente des plages d'infiltration de pigments ocres, et de nombreux macrophages hématiques et pigmentaires.

4° *Les reins* révèlent l'amylose surtout périvasculaire et glomérulaire avec intégrité relative des tubes contournés.

CAS	Sexe Age	Hématies millions/mm3	Réticulocytes %	Signes Hématologiques divers	Traitement	Evolution	Lésions Histologiques
HOLLER I	H 32	1,47 3	8	Début d'hémolyse : 51,1	Splénectomie	Amélioration	Rate : 900 g, lymphogranulomateuse
HOLLER II	H 54	2,6	4,7	Début d'hémolyse : 5 Hémolyse totale : 4,6	Radiothérapie Splénectomie		
KWASEWSKA	F 47	2,4 1,3 4	52	Hémolyse initiale : 5,8	Splénectomie	Disparition de l'hyperhémolyse Apparition d'adenopathies, traitées par radiothérapie	Moelle osseuse : foyers lymphogranulomateux
HEILMEYER	H 55	1,6 0,5 2,4	Nombreux		Radiothérapie splénique et ganglionnaire	Amélioration puis récidive de l'hémolyse	
DAVIDSON I	F 59	0,84 3,47 1,25	40 30	Hémolyse initiale : 5 40 Erythroblastes pour 100 leucocytes		Rémission spontanée et progressive de l'hémolyse Reprise 3 mois plus tard et mort	Moelle osseuse : foyers granulomateux
DAVIDSON II	H 60	0,85	5	4 Erythroblastes pour 100 leucocytes		Mort rapide	Moelle osseuse : foyers lymphogranulomateux Rate granulomateuse

DAVIDSON III	H 54	1,7				Mort rapide 1 mois plus tard	Moelle osseuse : forte réaction érythroblastique Rate granulomateuse
DALOUS et FABRE	H 32	1,5		3 Erythroblastes pour 100 leucocytes		Mort rapide	Rate 920 g, présence d'infractus, de siderose, macrophagie intense
GRIPWALL	H 45	3,16 4		Hémolyse intiale : 4,8 Hémolyse totale : 2,6	Splénectomie	Amélioration	Rate : 1 800 g, granulomateuse, avec siderose
PARKES-WEBER	H 19	2,28 1,22 4,2 1,0		Mégaloblastes et normoblastes dans le sang circulant	Radium Transfusions	Mort après 3 ans d'évolution	Rate : 950 g, aspect lymphosarcomateux
SCHIAPPOLI	H 30	2,04 1,32			1 Transfusion	Mort 1 mois après l'apparition de l'ictère Evolution totale de 3 ans	Moelle : réaction érythroblastique Rate : sidérose et granulomatose
BENSIS et GOUTTAS	H 49	1,9 0,9 0,6		10 Erythroblastes pour 100 leucocytes		Evolution totale de 2 ans 1/2	
SINGER	F 37	1,9 3,1 1,2 4,5 2,4	8,9	Mégaloblastes et normoblastes dans le sang circulant	1 Transfusion RX splénique Cure arsenicale Splénectomie	Amélioration pendant 44 semaines Amélioration de 6 mois après splénectomie Mort 1 an après la splénectomie	Rate : granulomatose

CAS	Sexe Age	Hématies millions/mm3	Réticulocytes 0/0	Signes Hématologiques divers	Traitement	Evolution	Lésions Histologiques
BRAITENBERG	H 32	2,4			2 Transfusions	Aggravation de l'ictère et mort rapide	Moelle osseuse : forte réaction érythroblastique
WATSON	F 18		38		Transfusions	Mort 1 mois plus tard dans un tableau d'anémie intense	Rate : congestion pulpaire, siderose, présence d'infarctus
MARCHAL	H 32	2,8	0,7	Hémolyse initiale : 4,8 Hémolyse totale : 3,6			Moelle aplasique Rate granulomateuse, macrophagie intense
FIESSINGER	H 17	0,83	6	Hémolyse initiale : 5 Hémolyse totale : 3,8		Mort 8 mois après les premiers signes dans un tableau d'hépatite amyloïde, ascite, amyloïdose généralisée.	Moelle pauvre
DAVIS	H 50	4,25 1,72 4,8	60		Radiothérapie Transfusions	Rémission totale pendant 3 ans	Moelle : réaction érythroblastique et myeloïde, foyers granulomateux Rate : 1 960 g, prolifération réticulaire, foyers nécrotiques

CAUSSADE	F 52	1,07 0,7 2,52 2,55	54 46 11	Hémolyse initiale : 7,5 Hémolyse totale : 4 20 Erythroblastes pour 100 leucocytes	Transfusions et Radiothérapie splénique	Amélioration, régression de la splénomégalie	Moelle : réaction érythroblastique
GRUELUND	F 18	0,84 3,59 2,67	4,6 4,2	Hémolyse initiale : 5,5	Splénectomie	Amélioration de courte durée, récidive rapide et mort	Moelle : réaction érythroblastique et myéloïde Rate : métaplasie myéloïde
STATS I	H 60	2,55	12		Transfusions Radiothérapie splénique	Mort rapide Evolution totale de 6 mois	Moelle : forte réaction érythroblastique
STATS II	H 33	1,28 1 4,2 1,70 3,5	58 2,3 32 0,5	Hémolyse initiale : 6	Splénectomie Radiothérapie sur masse médiastinale Radiothérapie Radiothérapie	L'hyperhémolyse persiste après la splénectomie Amélioration considérable pendant 4 ans. Nouvelle amélioration Rémission Mort après évolution de 12 ans	Rate : congestion pulpaire Granulomatose viscérale
STATS III	F 43	5,09 2,10 4,06	0,9 14 1	Hémolyse initiale : 4,4 Hémolyse totale : 4	Splénectomie	Disparition de l'hyperhémolyse après splénectomie Mort au bout de 2 ans d'évolution	Moelle osseuse : réaction érythroblastique Granulomatose splénique
TEDESCHI	H 34	2,3 1,1 4,8	19,2		Radiothérapie Transfusions suivies d'hémoglobinurie Splénectomie	Rémission de 5 ans Amélioration considérable après splénectomie avec disparition de l'hyperhémolyse	Rate : congestion pulpaire et macrophagie intense

CAS	Sexe Age	Hématies millions/mm3	Reticulocytes %	Signes Hématologiques divers	Traitement	Evolution	Lésions Histologiques
BROWN	H 56	1,2 2,45 1,73 0,84	11	Test de Coombs faiblement positif 28 Erythroblastes pour 100 leucocytes	Transfusions Splénectomie Radiothérapie ganglionnaire	Amélioration	Rate : fibrose diffuse, polymorphisme cellulaire et cellules géantes; congestion, érythrophagocytose, petits infarctus
SCOTT	H 14				Splénectomie	Amélioration de 4 ans 1/2 Réapparition de l'anémie hémolytique et mort 3 mois plus tard par amyloïdose rénale.	Rate granulomateuse
NEWMAN et PUSKIN	H 16	5,04 3,70 0,58	8	Bilirubine indirecte : 28 mg	Transfusions répétées	Forme fulgurante, fatale en 18 jours	Lésions lymphogranulomateuses spléniques, hépatiques rénales et polyganglionnaires
BELIGAN et VEREANU	H 40	2,48 1,57 3,24	15 26 8	Test de Coombs très fortement positif Bilirubine : 27 mg ‰	Moutardes azotées et radiothérapie ganglionnaire Cortancyl Splénectomie	Maladie de Hodgkin avec une rémission de 6 ans Amélioration de 2 mois après l'ictère hémolytique, récidive, nouvelle amélioration après splénectomie	Moelle osseuse : forte réaction érythroblastique

MACLEOD et STALKER I	F 55			Bilirubine : 20 mg ‰	Splénectomie	Amélioration, mais mort 1 an plus tard	Infiltration portale pléomorphique Moelle : réaction érythroblastique
MACLEOD et STALKER II	F 51			Bilirubine : 16 mg ‰		Mort 3 ans après l'épisode hémolytique	A la nécropsie : diagnostic d'ictère obstructif Infiltration portale pléomorphique
JANBON, BERTRAND, SALVAING et BARJON					Ypérite nitrée	Maladie de Hodgkin à forme de fièvre ondulante Rechute précoce et mort	Ponction biopsie du foie : granulomatose hépatique
LANGERON, LIEFOOGUE et BERGER	F 40				Splénectomie	Amélioration de 18 mois Poussée ganglionnaire ultérieure permettant le diagnostic étiologique	Rate : aucun caractère histologique de lymphogranulomatose
WASSERMAN, STATS, SCHWARTZ et FUDENBERGH	H 51	2,3	18	Fragilité osmotique, sphérocytose Test de Coombs direct fortement positif Bilirubine indirecte : 28 mg	Transfusions Cortisone Cortisone	Amélioration de 1 mois 1/2 Poussée ganglionnaire 1 an plus tard Rémission de 30 mois	Moelle osseuse : hypercellulaire, hyperplasie normoblastique

CAS	Sexe Age	Hématies millions/mm3	Réticulocytes 0/0	Signes Hématologiques divers	Traitement	Evolution	Lésions Histologiques
WASSERMAN... II	F 35	1,2	53	Sphérocytose Fragilité osmotique accrue	Splénectomie Radiothérapie ganglionnaire médiastinale	Pas d'amélioration clinique ou hématologique 2 autres poussées à 4 ans d'intervalle Durée totale de 12 ans	
CROSBY I	H 21				Moutardes azotées	Bonne rémission Durée de l'observation : 4 ans 1/2	
CROSBY II	H 63		10	Sphérocytose	Splénectomie après 2 mois d'évolution	Survie de 4 ans 1/2 après splénectomie	
CROSBY III	H 56		25	Sphérocytose	Splénectomie 10 mois après le début de la maladie	Survie de 22 mois après l'intervention	
CROSBY IV	H 59			Sphérocytose	Splénectomie au 25e mois d'évolution	Décès 23 mois après la splénectomie	
ROUSERE I	F 28	2,32 3,13	12,7		Delta-Cortisone et Radiothérapie	Nette amélioration	

ROUSERE II	F 68	2,50 3,75 4,20		9 Erythroblastes pour 100 leucocytes	Caryolysine, Phénylbutazone et Cortisone	Amélioration des signes cliniques mais l'anémie s'intensifie Amélioration après arrêt de la Caryolysine	
ROUSERE III	H 39	1,1 2,0 3,0 4,2 1,70 3,50	0,5	Test de Coombs positif Fer serique : 182 γ	Transfusions quotidiennes Caryolysine	Amélioration d'un an, récidive, nouvelle rémission	Moelle osseuse : érythroblastopénie à 13 %
ROUSERE IV	F 20	1,40 2,08	8,6	Test de Coombs positif	Transfusions et Delta-Cortisone Splénectomie	Pas d'amélioration nette au bout de 1 mois Rémission de 1 an Diagnostic étiologique après 1 poussée ganglionnaire	Rate : infarctus du pôle supérieur avec perforation: pas de lésions lymphogranulomateuses
CAUSSADE, FLORENTIN et CHALNOT	F 32	1,07 0,7 2,25 3,38	54	Test de Coombs positif	Transfusions Radiothérapie splénique Radiothérapie ganglionnaire	Amélioration très lente Vie à peu près normale pendant 1 an	
GADRAT Observation personnelle	F 23	4,1 2,3 3 1,9 2,6		Test de Coombs positif Fer serique : 212 y Bilirubine libre 17 mg 0/00	Radiothérapie gg Corticothérapie et Transfusions Radio splénique	Amélioration de 2 ans Amélioration, récidive et mort rapide	Mœlle riche, forte réaction érythroblastique

CHAPITRE III

ETUDE GENERALE

I. — ETUDE CLINIQUE

En examinant un certain nombre d'observations parues dans la littérature, nous allons essayer de relever les principaux signes cliniques présentés par les malades pour en indiquer l'importance et la fréquence.

Etat général :

L'épisode hémolytique ne survient habituellement pas de façon brutale chez un homme en pleine santé. Dans les mois ou les semaines qui précèdent, on note une baisse de l'état général avec fatigabilité accrue. Ensuite, apparaît une asthénie importante avec dyspnée d'effort obligeant le malade à réduire ou interrompre ses activités.

Amaigrissement :

Parallèlement à l'asthénie, il n'est pas rare de noter un amaigrissement. Cette perte de poids, parfois importante, a pu constituer un signe d'appel. Nous allons en donner quelques exemples :

Observation de Beligan et Vereanu [4] : le malade vient consulter pour un amaigrissement de six à sept kilos et des douleurs de l'hypochondre droit.

— Observation de Caussade, Florentin et Chalnot [14] : amaigrissement de cinq à six kilos.

Cette chute pondérale est parfois très rapide, ainsi la malade de Schiappoli [63] a perdu 6 kilos en vingt jours.

— L'observation de Fiessinger, Gaultier et Lamotte [27] est encore plus démonstrative à ce sujet : il s'agit d'un jeune homme de 17 ans qui a perdu 17 kg de mai à septembre, l'amaigrissement ayant été très rapide le dernier mois.

Pâleur :

Chez ces malades et dont l'état général s'altère, qui présentent une asthénie et un amaigrissement, l'entourage note souvent un changement de teint : apparition d'une pâleur qui s'accentue progressivement, accompagnée d'une décoloration des muqueuses, souvent nette au moment de l'hospitalisation.

Ictère :

C'est un signe capital, nécessaire pour affirmer le diagnostic. Il apparaît rarement de façon brutale, débutant toujours par un sub-ictère. Il est moins franc que dans les cas d'ictère par retention ou par hépatite. Il vient se surajouter à la pâleur des malades. Il faut le rechercher au niveau des conjonctives en particulier.

On note simplement un sub-ictère dans les observations de : Singer [64], Brown et Meynell [12], Rousère, cas n° 3 [59].

Dans les autres observations consultées, il était nettement visible et a même été pris pour un ictère viral dans l'observation de Tedeschi - Carnicelli [65].

Mais on ne trouve pas de décoloration des selles qui sont au contraire très foncées; de même le prurit est absent car il n'y a pas rétention de sels biliaires dans le sang.

Température :

La fièvre est, après l'ictère, le signe le plus fréquent et le plus constamment rencontré.

Un état subfébrile avec une fièvre capricieuse, irrégulière, accompagne beaucoup de maladies de Hodgkin. Mais ici, dans la majorité des cas, la température est élevée, oscillant entre 38°5 et 40°, faisant souvent rechercher une maladie infectieuse.

Cette fièvre n'est aucunement influencée par les traitements antibiotiques. Hémocultures et Séro-diagnostics sont toujours négatifs, démontrant ainsi qu'elle n'est pas due à une cause bactérienne. L'évolution de cette fièvre est très capricieuse, les courbes thermiques obtenues très variées : fièvre en plateau, fièvre évoluant par ondes, fièvre récurrente...

Nous allons donner quelques exemples relevés dans les observations :

Observation de Caussade, Florentin et Chalnot [14] :

Température qui se maintient entre 38° et 38°5 en dépit d'injections intra-veineuses d' « Iogol » et de « Septicémine ».

Observation de Gruelund [34] :

La température reste supérieure à 38° malgré un traitement par la Pénicilline.

Observation de Janbon, Bertrand et Salvaing [35].

Maladie de Hodgkin avec fièvre ondulante de type Pel-Ebstein.

Observation de Marchal, Mahoudeau et Fressinaud [47] :

— Brusque ascension thermique à 39°,9 avec frissons répétés, le malade reste 11 jours entre 39° et 40°, puis remission de 8 jours et reprise de la température. Le séro-diagnostic de la typhoïde et les hémocultures restent négatives.

Observation de Dalous et Fabre [18] :

Le malade a présenté en 5 mois 8 alternances de fièvre à 40° en plateau et d'apyrexie.

Observation de Schiappoli [63] :

— Fièvre ascendante au début, donnant ensuite une courbe sub-continue, rémittente, avec périodes fébriles de 8 à 10 jours, et intervalles d'apyrexie de 5 à 6 jours, ainsi pendant plusieurs mois; puis, survient une fièvre à larges oscillations, sans remission complète. Les séro-diagnostics pour les infections typho-paratyphoïdiques et mélitocciques sont négatifs.

Après cette étude des signes généraux : asthénie, pâleur, amaigrissement, température qui peuvent être communs à de nombreuses affections et n'ont aucune valeur diagnostique précise, nous allons étudier les signes physiques : adénopathies, splénomégalie et hépatomégalie. Cette atteinte du système réticulo-endothélial a permis dans un certain nombre de cas de faire le diagnostic de lymphogranulomatose avant la survenue de l'épisode hémolytique.

Adénopathies :

Tout d'abord, rappelons les caractères classiques de ces adénopathies : isolées ou multiples, mobiles puis fixées, indolores en principe, parfois prurigineuses, asymétriques avec prédominance de l'hypertrophie d'un côté. Au sein d'un groupe, des ganglions volumineux sont entourés d'autres, plus petits. Ils sont de consistance ferme, élastique au début, deviennent durs en vieillissant ou sous l'effet de la radiothérapie. L'extension aux différents groupes se fait d'une façon irrégulière, par poussées brèves ou successives, on a parfois une diminution de volume spontanée mais partielle.

Un examen clinique minutieux a permis de retrouver une hypertrophie ganglionnaire dans la plupart des cas. Mais les adénopathies ne sont pas toujours superficielles : il existe des formes abdominales ou thoraciques.

Seuls Tedeschi et Carnicelli [65], Kwasewska [38], Parkes-Weber [54], Rousère cas n° 4 [59] et Singer [64] n'ont pas trouvé d'adénopathies chez leur malade, même après radiographie pulmonaire.

Le territoire ganglionnaire le plus fréquemment atteint est la chaîne jugulaire, viennent ensuite les creux axillaires et inguinaux; dans quelques cas seulement les ganglions médiastinaux sont intéressés (observations de JANBON, BERTRAND, SALVAING et BARJON [35]; CAUSSADE, FLORENTIN et CHALNOT [14].

— Ces adénopathies peuvent atteindre une taille importante attirant l'attention du malade et l'amenant à consulter. Il en est ainsi dans l'observation de BENSIS et GOUTTAS [5] : le malade constate l'apparition d'une tuméfaction axillaire et sus-claviculaire droite gênant les mouvements. Ou bien, le malade de SCHIAPPOLI [63] qui vient consulter pour une tuméfaction indolente latéro-cervicale gauche.

Dans 8 cas : ROUSÈRE, cas N° 2 et 3 [59], JANEON, BERTRAND et SALVAING [35], VEREANU et BELIGAN [4], BENSIS et GOUTTAS [5], SCHIAPPOLI [63], BROWN et MEYNELL [12], MARCHAL, MAHOUDEAU et FRESSINAUD [47], FIESSINGER, GAULTIER et LAMOTTE [27], grâce à la ponction biopsie de ces adénopathies, on a pu faire le diagnostic de lymphogranulomatose maligne avant l'apparition de l'ictère hémolytique.

Splénomégalie :

KUENTZ [37] note une splénomégalie dans 43 % de ses observation, alors que Mlle FALGUIÈRE a trouvé un envahissement histologique de la rate dans 75 % des cas autopsiés. On ne sera pas étonné de rencontrer une splénomégalie : ceci s'explique par le fait qu'elle appartient non seulement au tableau clinique de la maladie de Hodgkin mais aussi à celui de toutes les anémies hémolytiques symptomatiques.

Mais si la splénomégalie est presque constante au moment de l'épisode hémolytique, plusieurs malades n'avaient pas d'hypertrophie splénique au début de la maladie et même au moment de l'ictère. Il en est ainsi dans les observations de : GRUELUND [34], FIESSINGER, GAULTIER et LAMOTTE [27], PARKES-WEBER [54], BROWN et MEYNELL [12], ROUSÈRE, cas N° 2 [59], WASSERMAN, STATS et SCHWARTZ, cas n° 1 [66].

A l'opposé, dans les autres cas, l'hypertrophie splénique ne se diagnostiquait pas seulement par la percussion, la rate débordant le rebord costal devenait palpable. C'est ce que nous avons relevé dans 6 observations :

Rousère, cas n° 4 [59].

Beligan et Vereanu [4] : rate spontanément douloureuse, débordant de 4 doigts sous le rebord costal, décide le malade à consulter.

Wasserman, Stats et Schwartz [66]), cas n° 1 : rate débordant de 2 cm.

Bensis et Gouttas [5].

Scott [62].

Caussade, Florentin et Chalnot [14] : la rate déborde de 10 cm. elle est dure et non douloureuse, entraînant une gêne dans l'hypochondre gauche.

La splénomégalie constitue parfois avec l'anémie hémolytique le seul signe clinique (Observation de Scott).

Hépatomégalie :

L'association avec la splénomégalie est très fréquente, les malades se présentant avec une hépato-splénomégalie.

On note cette hépatomégalie dans sept cas : Rousère [59], cas N° 1, N° 2 et N° 3 [59], Marchal, Mahoudeau et Fressinaud [47], Bensis et Gouttas [5], Schiappoli [63], Kwasewska [38], Newman et Puskin [50].

Ce foie est même palpable dans les observations de Kwasewska, Wasserman, Stats [66], Bensis et Gouttas [5] : le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal.

II. — ETUDE CYTOLOGIQUE

Avant d'envisager les signes hématologiques présents au moment de la poussée hémolytique, il serait bon de faire un bref rappel des données classiques de l'hémogramme au cours de la Maladie de Hodgkin.

Hématies :

En nombre normal au début, ensuite anémie marquée, normochrome parfois hyperchrome (HEILMEYER).

Leucocytes :

Hyper-leucocytose aux environs de 11.000 avec polynucléose neutrophile (76 % en moyenne) dans 80 % des cas.

Une monocytose relative est habituelle.

La lymphopénie est de règle, d'après HEILMEYER « la lymphopénie est le stigmate sanguin le plus constant et le plus précoce de la lymphogranulomatose; elle acquiert, de ce fait, une indiscutable valeur diagnostique ».

L'éosinophilie n'apparaît que dans 8 à 15 % de cas qui sont généralement très évolutifs.

Plaquettes sont souvent augmentées.

— Nous allons maintenant faire une revue de l'hémogramme au moment de l'ictère hémolytique en envisageant seulement ses particularités.

Hématies :

Etant donné la présence du processus hémolytique, on n'est pas étonné de rencontrer des chiffres d'hématies très bas.

Dans l'observation de HEILMEYER, on assiste à une chute très rapide des hématies jusqu'à un taux minimum de 500.000 par millimètre cube.

Nous relevons ensuite sept cas ou le chiffre d'hématies le plus bas au cours de l'évolution de la maladie a atteint une valeur inférieure à 1 million par millimètre cube.

BROWN et MEYNELL [12]	840.000
FIESSINGER, GAULTIER, LAMOTTE [27]	830.000
CAUSSADE, FLORENTIN, CHALNOT [14]	700.000
DAVIDSON, cas n° 1	850.000
cas n° 2 —	840.000
BENSIS et GOUTTAS [5]	500.000
NEWMAN et PUSKIN [50]	

Dans douze cas le taux minimum d'hématies oscillait entre un et deux millions par millimètre cube.

Dans trois cas, les hématies se sont maintenues entre deux et trois millions.

Dans un cas seulement (Gripwall), le chiffre d'hématies n'est pas descendu au-dessous de trois millions : 3.160.000.

Ces anémies sont habituellement isochromes, on note cependant parfois des anémies hyperchromes macrocytaires dans les observations de :

	Valeur globul.
Davidson, Cas n° 1	1,4
Cas n° 2	1,3
Bensis et Gouttas [5]	1,3
Fiessinger, Gaultier, Lamotte [27]	1,8

De nombreux auteurs : Singer [64], Dalous et Faere [18], Caussade, Florentin et Chalnot [14], Brown et Meynell [12], Tedeschi et Carnicelli [65], Marchal, Mahoudeau et Fressinaud [47], notent des anomalies morphologiques des hématies : anisocytose, poïkilocytose, tendance à la sphérocytose.

Dans les cas de Parkes-Weber [54] et Singer [64] on note la présence de mégaloblastes dans le sang circulant ainsi qu'un normoblaste pour 100 globules blancs.

Réticulocytes :

On admet normalement un taux de réticulocytes de 0,5 à 1,5 % dans le sang périphérique. Rares sont les observations ou on ne signale pas une réticulocytose élevée, traduisant ainsi l'effort régénérateur de la moelle qui lutte contre la déglobulisation massive.

Le chiffre de réticulocytes le plus élevé nous est fourni dans l'observation N° 1 de Stats avec 58 %.

Nous relevons dans 8 cas un taux de réticulocytes compris entre 20 et 50 %.

Dans les autres cas, il était compris entre 5 et 20 %.

Nous trouvons une réticulocytose à 0,7 % dans l'observation de Marchal où le myélogramme montrait une moelle aplasique.

Le taux de réticulocyte est extrêmement variable chez un même malade : il y a un parallélisme entre le

degré de l'anémie et le taux de réticulocytes. Le chiffre maximum des réticulocytes correspond à l'anémie la plus intense. Par exemple, dans l'observation N° 2 de STATS, la réticulocytose atteint 58 % lorsque le taux des hématies est à 1.000.000, alors que la réticulocytose n'est plus qu'à 0,5 % lorsque le taux des hématies est remonté à 3.200.000.

Erythroblastes :

On signale fréquemment des érythroblastes dans le sang périphérique. En effet, dans 17 observations, on trouve des érythroblastes à un taux variant de deux à 23 pour 100 globules blancs. Il y a une corrélation entre le taux des érythroblastes et celui des réticulocytes. Ainsi, le malade de CAUSSADE, FLORENTIN et CHALNOT [14], avait 23 érythroblastes pour 100 globules blancs avec 46 pour cent de réticulocytes au moment où l'anémie atteignait 700.000 hématies par millimètre cube.

Ces érythroblastes proviennent d'un défaut de maturation : il y a passage dans le sang périphérique de cellules jeunes afin de lutter contre l'anémie intense.

Résistance globulaire :

Devant ces tableaux d'anémie intense de type hémolytique il était normal de rechercher la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.

Normalement l'hémolyse débute à 4,5 g ‰, est totale pour une concentration de 3 g ‰.

L'étude des observations nous a permis de constater une hyperhémolyse dans un certain nombre de cas.

— L'hémolyse débute à un taux égal ou supérieur à 6 g ‰ dans 7 observations.

— Dans 8 cas l'hémolyse débute pour une concentration comprise entre 4,5 g et 6 g ‰.

On signale une fragilité osmotique accrue dans les 2 cas de WASSERMAN, STATS et SCHWARTZ [66].

Dans 6 cas enfin, on signale une résistance globulaire normale.

Evolution :

Dans cinq cas l'hyperhémolyse disparaît après splénectomie. Cas de Tedeschi - Carnicelli [63], Stats. Cas N° 3, Kwasewska [38]).

Dans les cas de Scott [62] et Wasserman Cas N 2 l'hyperhémolyse récidive respectivement 4 ans 1/2 et 4 ans plus tard.

Dans un cas l'hyperhémolyse persiste après splénectomie (Stats). Un cas de rémission partielle (Gruenlund 34) mais récidive rapide et mort.

Rémission spontanée progressive de l'hyperhémolyse dans un cas.

Bien que l'on ait trouvé une fragilité globulaire dans quelques cas, on ne peut donc invoquer ce mécanisme comme seule cause de l'ictère hémolytique.

Moelle osseuse :

La moelle osseuse a été examinée pendant la vie du malade par ponction sternale, soit après autopsie. Nous ne parlerons pas ici des lésions histologiques qui seront envisagées avec l'anatomie pathologique pour ne faire état que de la richesse médullaire et sa réaction face à une anémie intense.

Dans tous les cas examinés on observe une forte réaction érythroblastique ou une myélocytose se traduisant sur la lame par de nombreux éléments nuclées, jeunes, basophiles, de toutes tailles, souvent en mitose, les érythroblastes pouvant atteindre le taux de 89 % des cellules.

Sur 17 cas examinés on trouve 4 fois des foyers granulomateux. On trouve une moelle pauvre dans l'observation de Fiessinger, Gaultier et Lamotte [27] et même une aplasie médullaire chez le malade de Marchal [47].

On peut dire qu'à de rares exceptions près, la moelle réagit par une forte réaction érythroblastique compensatrice.

Rate :

L'examen histologique de la rate a été effectué dans 20 cas, soit à la suite de splénectomie ou après autopsie. Les premiers auteurs rencontrant une spléno-

mégalie au cours des formes anémiques de la maladie de Hodgkin et plus spécialement au cours des ictères hémolytiques ou elle constituait parfois le seul signe clinique parlaient « d'anémie splénique » ou de « rate hémolytique ».

Or, sur les 20 cas examinés on ne retrouve des signes d'hyperhémolyse au niveau de la rate que six fois.

Watson [67], Dalous et Fabre [18], Stats, Tedeschi et Carnicelli [65], Braitenberg [11], en plus des signes d'hyperhémolyse trouvent des infarctus.

On note des infarctus isolés dans le cas de Brown et Meynell [12].

Dans 13 cas on trouve un envahissement lymphogranulomateux, les lésions spécifiques existant isolément dans 5 cas : Holler et Paschkis. Cas N° 1 et 2, Singer [64], Davidson Cas N° 3 et Stats.

III. — ETUDE BIOCHIMIQUE

Bien que peu nombreux les signes biologiques ont une grande importance, leur valeur diagnostique est capitale : ils permettent d'affirmer l'hyperhémolyse.

Urobilinurie :

Signalée d'une façon constante dans toutes les observations que nous avons pu consulter, elle s'accompagne d'une forte coloration des urines toujours notée par le malade lui-même. Sa détection et son dosage sont de pratique courante.

Bilirubinémie :

L'augmentation de la bilirubine dans le sang est responsable de l'apparition de l'ictère, mais ne permet pas d'orienter le diagnostic. C'est en effet, le dosage de la bilirubine libre ou indirecte qui permet d'affirmer si il y a effectivement une destruction globulaire accrue.

Ces dosages n'ont malheureusement pas été effectués chez tous les malades. Dans 12 observations nous

avons cependant relevé une réaction de Hijman Van Den Bergh indirecte fortement positive avec dans le cas de Fiessinger Gaultier et Lamotte [27], un taux de bilirubine indirecte à 36 mg.

Stercobilinogène fécal :

L'élimination du stercobilinogène fecal est toujours augmentée, donnant une coloration brun foncée aux selles ; mais sa recherche n'a pas été effectuée systématiquement. Le fait que nous ayons des selles colorées est un critère en faveur de l'origine hémolytique de l'ictère, les ictères par rétention s'accompagnant d'une décoloration des matières.

Fer sérique :

Etant donné la destruction globulaire accrue le fer sérique s'élève dans la majorité des cas. Ce dosage étant effectué couramment depuis peu de temps, nous n'avons que très peu de renseignements dans les observations consultées. Dans le cas N° 3 de Rousère [59] le fer sérique atteint 182 gammas. Dans notre observation personnelle il s'élève à 212 gammas.

Vitesse de sédimentation :

Au cours de la maladie de Hodgkin les valeurs de la vitesse de sédimentation sont très variables. Elle est basse dans les formes apyrétiques avec atteinte ganglionnaire restreinte et ne peut être un élément diagnostic ; par contre, la vitesse de sédimentation est très accélérée dans les formes aiguës à évolution rapide. De même au cours des formes chroniques toute nouvelle poussée ganglionnaire est annoncée par une accélération de la vitesse de sédimentation ; elle revient à la normale lors des rémissions. D'après Laveran toute reprise d'évolutivité « semble se marquer, avant tout autre symptôme par une accélération de la vitesse de sédimentation » permettant de prévoir les récidives : elle a donc une valeur pronostic certaine.

Il n'est pas étonnant de rencontrer une vitesse de sédimentation très accélérée dans toutes les observa-

tions où cet examen a été pratiqué. Elle atteint souvent 100 mm à la 1re heure, indiquant l'évolutivité de ces formes aiguës. Il faut savoir qu'une anémie intense ou un état fébrile sont capables à eux seuls d'accélérer la vitesse de sédimentation ; chez nos malades ces deux facteurs souvent réunis s'associent au processus malin.

IV. — ETUDE IMMUNOLOGIQUE

L'immunologie et plus particulièrement l'immunohématologie ont fait longtemps partie du domaine de la recherche, mais les récents progrès réalisés ont rendu un certain nombre d'examens possibles. Nous étudierons plus en détail les techniques utilisées et les corps recherchés au cours de la pathologie pour ne signaler ici que les résultats du test de Coombs qui met en évidence les anticorps anti-érythrocytaires.

— Observation de Brown et Meynell [12].
Test de Coombs faiblement positif.

— Observation de Beligan Vereanu [4].
Test de Coombs positif ++.

— Observations de Rousère [59].
Test de Coombs positif chez ses 4 malades.

— Observation de Wasserman Cas N° 1 [66].
Test de Coombs direct fortement positif.

— Observation Personnelle.
Test de Coombs positif.

TROISIEME PARTIE

PHYSIO-PATHOLOGIE et TRAITEMENT

CHAPITRE I

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Avant d'envisager les lésions anatomo-pathologiques rencontrées au cours des diverses observations consultées, nous allons faire un bref rappel des caractères anatomo-pathologiques de la lymphogranulomatose maligne, nous verrons ensuite quelle a été la fréquence de ces lésions et leurs principales localisations.

Caractéristiques générales du tissu lymphogranulomateux :

Le tissu lymphogranulomateux est l'aboutissant de 3 types de réactions cellulaires :

1. — Prolifération réticulaire dont le terme le plus évolué est la cellule de Sternberg avec ses monstruosités.

2. — Métaplasie myéloïde particulière qui aboutit à l'apparition de polynuclaires éosinophiles et de plasmocytes.

3. — Une réaction fibreuse précoce et progressive.

La combinaison de ces 3 types lésionnels varie d'un cas à l'autre, expliquant le polymorphisme habituel des lésions histologiques de la maladie de Hodgkin. Jackson et Parker classent schématiquement les principaux aspects lésionnels en :

1. — Granulome de Hodgkin avec la bigarrure classique.

2. — Paragranulome de Hodgkin où manquent les vraies cellules de Sternberg.

3. — Sarcome de Hodgkin, ou la prolifération des cellules de Sternberg submerge presque entièrement les autres lésions.

Associations lésionnelles :

A côté de ces lésions lymphogranulomateuses typiques, permettant d'affirmer le diagnostic de Maladie de Hodgkin on peut trouver d'autres lésions histologiques qui aident à comprendre en partie le mécanisme pathogénique de la maladie de Hodgkin, de son anémie plus particulièrement.

Le grand mérite de ces travaux revient surtout à Georges Marchal qui a décrit :

— la macrophagie,
— les lésions vasculaires,
— les embolies cellulaires.

— Il y a une pullulation de macrophages dans les atteintes lympho-granulomateuses du tissu réticulo-endothélial, surtout au niveau des zones congestives et hémorragiques.

— Dans la lymphogranulomatose en effet, les anomalies de vascularisation sont fréquentes : la dilatation des vaisseaux est pour ainsi dire de règle, des néo-vaisseaux abondants participent à cette congestion. Les hématies rompent très facilement leurs parois embryonnaires et infiltrent les organes lésés sous forme de petites nappes hémorragiques mal délimitées.

— Les tuniques artérielles réagissent souvent par des figures hyperplasiques de mésartérite et de périartérite qui rétrécissent la lumière vasculaire et aboutissent parfois à l'oblitération. La thrombose oblitérante n'est pas exceptionnelle et peut provoquer un infarctus hémorragique.

Ces figures d'érythrophagie prédominent dans la rate où se condense la majeure partie du système réticulo-endothélial : la pulpe rouge est fortement congestionnée et, en de larges zones, gorgée de macrophages qui englobent tantôt les hématies, tantôt des blocs ou des grains de pigments ocres plus ou moins colorés par le bleu de Prusse.

Lorsque l'érythrophagie devient très intense, elle gagne les sinusoïdes du foie : les cellules de Kupffer hypertrophiées se transforment en macrophages; dans les ganglions elle se développe dans la couche médullaire, dans les sinus, et encercle les petites zones hémorragiques.

Il est impossible de séparer l'activité érythrophagique des lésions congestives et hémorragiques qui la suscitent.

Chez plusieurs malades les examens microscopiques post-mortem ont révélé des embolies cellulaires dans les ganglions, la rate, le foie, le pancréas, les poumons. Elles sont composées surtout de cellules de Sternberg ; elles disséminent la maladie à tout l'organisme et lui donnent son évolution aiguë.

Etude des Observations :

Connaissant maintenant les lésions lymphogranulomateuses, nous allons rendre compte en nous basant sur les observations que nous avons pu consulter des lésions anatomo-pathologiques observées au cours des anémies hémolytiques de la maladie de Hodgkin.

Rate :

Nous avons déjà parlé de la fréquence de la splénomégalie au cours des formes anémiques de la maladie de Hodgkin et plus particulièrement au cours des ictères hémolytiques. L'examen histologique a porté sur la rate prélevée par splénectomie ou encore lors de la vérification nécropsique.

A. — *Examen de prélèvements opératoires (splénectomie).*

Observation de Kwasewska [38] :

Rate lymphogranulomateuse pesant 750 g, montrant l'image typique d'une « rate porphyre ».

Observation de Gruelund [34] :

Au niveau de la rate on note un changement considérable et diffus avec une forte hyperhémie, de nombreux leucocytes, des cellules plasmatiques, de nombreuses mitoses d'éléments réticulo-endothéliaux ou de jeunes érythroblastes ; on trouve aussi quelques myélocytes et mégacaryocytes, quelques concrétions d'hémosidérine.

Observation de Brown et Meynell [12] :

Rate de 300 g, avec fibrose diffuse et hyperplasie réticulo-endothéliale. Les corpuscules de Malpighi sont réduits, dispersés. Il y a de nombreuses cellules plasmatiques, quelques polynucléaires éosinophiles, des cellules de Dorothy-Reed.

Le trait dominant est l'érythrophagocytose : beaucoup de cellules réticulo-endothéliales sont chargées de pigment donnant une réaction positive au bleu de Prusse. On note quelques petits infarctus. C'est une rate hémolytique : dilatation des sinus veineux, avec quelques cellules rouges et une hémosidérose. Le polymorphisme cellulaire fait penser à la maladie de Hodgkin.

Observation de Scott [62] :

Splénectomie pour une anémie hémolytique avec splénomégalie. L'examen histologique révèle des lésions lymphogranulomateuses typiques.

Observation de Wasserman, Stats, Schwartz et Rozenthal [66] :

Cas n° 1 : Hyperhémie active compatible avec un ictère hémolytique.

Observation de Singer [64] :

Aspect macro et microscopique typique d'une « rate porphyre ».

Observation de Tedeschi et Carnicelli [65] :

Rate de 360 g ; le diagnostic de rate hémolytique est porté en raison d'une érythrophagocytose intense et d'une hyperplasie des cellules réticulaires ; il y a des foyers de métaplasie myéloïde compensateurs.

Observation de Langeron Liefooghe [39] :

La splénectomie est effectuée pour une anémie hémolytique ; il n'y a pas de lésions histologiques lymphogranulomateuses de la rate.

B. — *Examens de prélèvements d'Autopsie :*

Observation de Parkes-Weber [54] :

Rate de 950 g présentant quelques modifications, mais sans caractères histologiques de lymphogranulomatose, il y a quelques plages nécrotiques. Sur les coupes : forte réaction positive au bleu de Prusse.

Observation de Schiappoli [63] :

Rate granulomateuse avec sidérose, stimulation de la fonction hyperplasique de défense, présence de nodules granulomateux, hémolyse intense, augmentation de la phagocytose, beaucoup de pigment intracellulaire.

Observation de Bensis et Gouttas [5] :

Pureté de l'infiltration granulomateuse de la rate.

Observation de Dalous et Fabre [18] :

Structure bouleversée de la rate. Aspect bigarré avec plages de sclérose de disposition annulaire alternant avec des zones congestives et, tranchant sur le tout, de nombreux foyers macrophagiques et des dépôts de pigment sanguin. Donc, aspect faisant penser à une lymphogranulomatose splénique.

Observation de Fiessinger, Gaultier et Lamotte [27] :

Nodules lymphogranulomateux de la rate avec de larges plages d'amylose autour des vaisseaux et une infiltration diffuse polymorphe. Au niveau de la pulpe : infiltration de pigment ocre, et nombreux macorphages hématiques et pigmentaires.

Observation de Marchal, Mahoudeau et Fressinaud [47] :

Rate de 380 g, sans nodules. Histologie : énormes amas d'érythrophages, plus nombreux que les macrophages pigmentaires. Tous les macrophages encerclent les vaisseaux et les corpuscules de Malpighi dont la plupart sont sclérosés. Des zones fibreuses voisinent avec des groupes de cellules de Sternberg, avec des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, par place, il y a de minimes infarctus.

Au terme de cette revue nous voyons qu'il n'y a pas uniformité dans les lésions histologiques présentées par les malades. Les lésions « de rate hémolytiques » ne sont pas constantes, de même que les nodules lymphogranulomateux, alors que « les lésions associées » dont nous avons parlé sont assez fréquentes.

Foie :

L'histologie hépatique a été assez peu étudiée dans les cas d'anémie hémolytique au cours de la maladie de Hodgkin.

Observation de Parkes-Weber [54] :

Foie de 250 g ; petite nécrose centro-lobulaire et légère infiltration inter-lobulaire. Ce sont des modifications faisant penser à une cirrhose précoce.

Observation de Fiessinger, Gaultier et Lamotte [27] :

La ponction biopsie du foie révèle une hépatite amyloïde diffuse avec disparition presque complète du parenchyme normal ; quelques cellules hépatiques infiltrées de pigment ocre avec cholothrombose microscopique sont visibles au centre du lobule, la surcharge amyloïde prédomine dans la partie moyenne de celui-ci, tandis qu'à sa périphérie il existe un groupe net en dégénérescence vacuolaire.

Observation de Bensis et Gouttas [5] :

Hépatomégalie : foie pesant 1.460 g. Pureté de l'infiltration granulique ; une grande partie des cellules hépatiques est en dégénérescence granulo-graisseuse.

Observation de Marchal, Mahoudeau et Fressinaud [47] :

Très gros foie de 2.900 g, pâle, d'aspect graisseux, sans nodules. Histologie : aspect clairsemé de dégénérescence graisseuse, dans les sinusoïdes présence de nombreuses cellules de Kupffer en macrophagie et de quelques infiltrations lymphocytaires dans les espaces de Kiernan.

Observation de Singer [64] :

Lymphogranulomatose généralisée, on trouve des nodules lymphogranulomateux dans le foie, la rate, les ganglions, les poumons, en même temps qu'une tuberculose miliaire.

Observation de Schiappoli [63] :

Envahissement lymphogranulomateux du foie.

Observation de Janbon, Bertrand, Salvaing et Barjon [35] :

La ponction biopsie du foie précocement réalisée montrait la présence de nodules lymphogranulomateux et de nombreuses cellules de Sternberg avec barriolage

cellulaire en dehors d'eux et, par endroits, on peut suivre sur le système Kupfférien, en nette hperplasie, la transformation Sternbergoïde. Ce document et l'absence de tests biologiques d'hémolyse permettent de retenir formellement et exclusivement le rôle de l'hépatite Hodgkinienne dont la vérification histologique par ponction biopsie du foie est exceptionnelle.

Ganglions :

Les ganglions lymphatiques ont été examinés dans presque tous les cas, soit par biopsie ou après vérification nécropsique ; les résultats histologiques sont extrêmement variables, nous allons en donner quelques exemples.

Observation de Brown et Meynell [12] :

Biopsie : Disloquation complète de l'architecture ganglionnaire avec une prolifération diffuse, altération des éléments médullaires, une fibrose diffuse et une réaction cellulaire plasmatique bien marquée. On trouvait quelques rares cellules de Dorothy-Reed.

Observation de Marchal, Mahoudeau et Fressinaud [47].

Biopsie : épaississement du réticulum, sclérose jeune avec de nombreux fibroblastes disséminés dans tout le ganglion. Hyperplasie des cellules réticulaires aboutissant à la formation de cellules de Sternberg en groupe. Assez nombreux plasmocytes, cellules éosinophiles disséminées. Plusieurs zones de nécrose infarctoïde avec petits placards hémorragiques centrés par une thrombose vasculaire et images de leucocytose. Pas de macrophages.

Observation de Parkes-Weber [54].

Légère fibrose et infiltration de cellules mononuclées avec un noyau relativement grand : aspect lymphogranulomateux.

Observation de Schiappoli [63].

Biopsie d'un ganglion cervical : tissu scléreux très intense, sans altérations caractéristiques pour pouvoir porter un diagnostic histologique.

Observation de Singer [64].

Présence de nodules lymphogranulomateux dans les ganglions.

Observation de Fiessinger, Gaultier et Lamotte [27].

Infiltration de toute la pulpe par un tissu granulomateux typique avec cellules épithéliales, plasmocytes, fibroblastes, polynucléaires et très belles cellules de Sternberg.

Observation de Tedeschi, Carnicelli [65].

Pléiomorphisme cellulaire et cellules géantes du type Reed-Sternberg.

Observation de Caussade, Florentin et Chalnot [14].

Le tissu ganglionnaire a perdu sa structure caractéristique, il n'existe plus aucun follicule lymphoïde; toute la masse du ganglion est formée par des faisceaux entrecroisés de cellules fusiformes à caractères fibroblastiques, dont le noyau présente de nombreuses anomalies et en particulier un aspect multilobé rappelant celui de cellules néoplasiques (cellules de Sternberg).

Observation de Bensis et Gouttas [5].

Biopsie d'un ganglion axillaire : les nodules lymphoïdes paraissent augmentés de volume, constitués surtout de lymphocytes, de quelques plasmocytes et leucocytes éosinophiles, ça et là quelques cellules de Sternberg à noyaux globuleux. Le tissu lymphoïde est traversé de faisceaux de tissu conjonctif, on rencontre des foyers de nécrose. La partie périphérique du gan-

glion présente de rares tubercules, qui sont pour la plupart caséifiés et qui contiennent une ou plusieurs cellules géantes de Langhans.

Observations de Rousère [59].

Dans les Cas n° 1, 3 et 4, la ponction ganglionnaire a permis de faire le diagnostic de lymphogranulomatose.

Observation de Newman et Puskin [50].

A l'autopsie : envahissement hodgkinien des ganglions axillaires, médiastinaux et abdominaux.

Observations de Wasserman, Stats et Schwartz [66].

Cas n° 1 : 1 an après le début, la biopsie d'un ganglion révèle une lymphogranulomatose.

Cas n° 2 : 4 ans après la poussée hémolytique, la biopsie d'un ganglion hypertrophié apporte le diagnostic de lymphogranulomatose.

Dans les observations de Gruelund [34] et Kwasewska [38] : la biopsie ganglionnaire révèle des aspects typiques de lymphogranulomatose.

Moelle :

La structure histologique de la moelle osseuse a été étudiée par ponction sternale ou par frottis lors de la vérification nécropsique. Nous avons déjà signalé un envahissement lymphogranulomateux de la moelle dans quatre cas :

Observation de Gruelund [34].

Ponction sternale : légère éosinophilie dans la partie spongieuse mais sans structure granulomateuse, extrême hyperplasie affectant à la fois l'érythropoièse et la leucopoïèse.

Observations de Rousère [59].

Cas n° 3 : érythroblastopénie à 13 %.
Cas n° 4 : érythroblastose à 9 %.

Observation de Fiessinger, Gaultier et Lamotte [27].

Myélogramme très pauvre, sans aucun signe de régénérescence érythroblastique.

Observation de Parkes-Weber [54].

Moelle (fémur droit) : parmi les cellules médullaires étaient parsemés des mégacaryocytes et érythroblastes abondants, beaucoup de ces derniers ayant un petit noyau pycnotique et parfois fragmenté.

Observation de Wasserman, Stats, Schwartz et Rozenthal [66].

Moelle osseuse hypercellulaire avec une forte hyperplasie normoblastique.

CHAPITRE II

PATHOGENIE

Avec l'étude pathogénique, nous abordons le problème le plus complexe et le plus controversé : de multiples explications ont été proposées. Les théories formulées ont suivi l'évolution des progrès scientifiques : elles ont bénéficié des découvertes histologiques, cytologiques, physiques et immunologiques.

Nous n'allons envisager ici que les principales théories, en suivant un ordre chronologique et historique. Nous diviserons donc cette étude, de façon volontairement schématique, en quatre parties qui tiennent compte des progrès réalisés dans la compréhension de l'anémie hémolytique de la maladie de Hodgkin :

Première période : clinique et hématologique.

Deuxième période : cytologique et histologique.

Troisième période : physiopathologique.

Quatrième période : immunologique.

Première période : clinique et hématologique :

Pour faire le diagnostic d'anémie hémolytique, les premiers auteurs ne disposaient que des signes indirects d'hémolyse, qui sont de trois ordres :

1. — Biologiques :

— augmentation de la bilirubine libre dans le sang.
— présence d'urobiline dans les urines, mais absence de sels et de pigments biliaires.
— augmentation du stercobilinogène fécal.

2. — Hématologiques :

— Anémie avec réticulocytose élevée.

3. — Histologiques :

— médullogramme montrant une moelle riche avec forte réaction érythroblastique.

Cette hémolyse n'était pas due à une fragilité globulaire vis-à-vis des solutions hypotoniques; d'autre part, il n'y avait pas d'anomalies morphologiques des hématies.

Sur le plan clinique, nous avons vu dans la première partie que les auteurs faisaient état d'une splénomégalie importante.

Ziegler a été le premier à insister sur les « rates tumeurs » et ainsi peuvent s'expliquer les titres de « formes splénomégaliques » sous lequel ont été publiées plusieurs formes anémiques (Holler et Pashkis, Nobecourt, Falguière), de même que le titre de « Maladie de Hodgkin avec anémie splénique pernicieuse » donné par Dalous et Farre [18] à leur intéressante observation, ou encore de « lymphogranulomatose maligne à forme splénique pure » par Achard, Bariéty et Desbuquois.

On rendait la rate responsable de ces anémies hémolytiques en s'appuyant sur les constatations cliniques ainsi que sur les lésions histologiques de « rate hémolytique ».

Pour caractériser ce rôle de la rate dans la destruction globulaire, on a parlé « d'hypersplénisme ». Il est difficile de donner une définition précise de ce

terme dont la vogue a été grande. On groupe, en effet, sous ce terme d'hypersplénisme un certain nombre d'affections caractérisées par une augmentation des fonctions normales de la rate, notamment en ce qui concerne la régulation des globules en circulation. L'hypersplénisme est une notion fonctionnelle; elle n'implique pas nécessairement une splénomégalie ou des altérations histologiques.

Pour Mallarmé et Debray « c'est un syndrôme physiopathologique d'hyperactivité splénique entraînant une diminution des éléments sanguins d'origine médullaire, une myélocytopénie », les globules rouges peuvent être atteints donnant une anémie par hémolyse qui sera confirmée par les tests habituels.

D'après ces notions, Ennuyer [24], en 1935, concluait « il s'agit bien d'anémie splénique par hyperhématolyse ».

Pour expliquer cette action de la rate sur le taux des globules circulants à la suite d'Holler et Pashkis, de Dalla Volta, Singer [64] à incriminé l'élaboration de substances toxiques ou « splénotoxines » détruisant les cellules nées dans la moelle osseuse. Pour d'autres, ces splénotoxines freineraient la reproduction érythroblastique de la moelle.

Pour Abrami et Frumusan, la rate s'opposerait à « l'hémocytodiérèse », c'est-à-dire à la libération circulatoire des cellules élaborées par la moelle osseuse; c'est le rôle « adiabatique » de la rate dont parlent Bonnin, Moretti et Blanchot.

L'adoption d'une telle interprétation pathogénique conduit à la splénectomie. Or, la critique de cette théorie nous est fournie par les résultats de la splénectomie elle-même : dans les rares cas où il y a eu une disparition de l'hyperhémolyse, l'anémie hémolytique a récidivé, prouvant ainsi que la rate tout en participant au processus hémolytique n'en constitue ni le point de départ ni le lieu exclusif.

Deuxième période : cytologique et histologique :

Le Professeur Georges Marchal s'est attaché à l'étude de l'anémie dans la maladie de Hodgkin. En se basant sur l'analyse des lésions histologiques, il formule une interprétation pathogénique séduisante.

L'hyperhémolyse dépend avant tout de l'érythrophagie très importante favorisée par la congestion vasculaire; cette macrophagie s'exerce partout où existe du tissu réticulo-endothélial, au niveau de la rate et des ganglions principalement, mais elle n'épargne pas la moelle osseuse. L'envahissement de la moelle est le principal facteur de la grande anémie hodgkinienne.

Dans la majorité des cas, il ne se décèle pas à la lecture des myélogrammes.

Un aspect insolite d'aplasie le laisse parfois soupçonner.

Exceptionnellement, des macrophages nuclées dans le suc médullaire annoncent cette invasion.

En général, l'aspect peu modifié du myélogramme contraste avec les lésions histologiques parcellaires, une invasion massive ou même un étouffement par sclérose totale. La sclérose annulaire, véritable « cirrhose médullaire », circonscrit les îlots qu'elle étrangle.

Ainsi, la moelle détruit son érythropoïèse, ce qui ruine son rôle de défense; pourtant, quelques éléments compensateurs subsistent jusqu'à la fin à côté des lésions destructrices.

Troisième période : physio-pathologique :

Malgré ce qu'elle a de séduisant et de logique, cette interprétation n'a pas contenté tous les esprits et les chercheurs ont essayé de comprendre l'hémolyse non plus d'après les lésions histologiques mais cette fois par une étude dynamique :

1° par l'étude de la survie des globules rouges à l'aide de la méthode d'Ashby et du chrome radioactif (Cr^{51}).

2° par l'usage des isotopes radio-actifs pour l'évaluation de la production et de la destruction des hématies.

Survie des Erythrocytes dans la maladie de Hodgkin :

La méthode des transfusions croisées d'Ashby a permis d'évaluer à 120 jours la durée de vie des érythrocytes chez des sujets normaux.

A l'aide d'hématies marquées au chrome 51 (Cr^{51}), on a déterminé le temps de demi-survie. Chez des sujets normaux, le temps de demi-survie est de 28 jours en moyenne, avec des extrêmes de 25 à 35 jours. On s'attendrait à trouver un temps de demi-survie de 60 jours, mais par suite de l'élution du chrome des hématies circulantes, les résultats obtenus sont de moitié inférieurs à ceux de la demi-survie réelle. Toutefois, en raison de la constance des chiffres obtenus, la demi-survie par le radio-chrome fournit un élément de comparaison valable.

Kaj Bjorn Jensen [36] a étudié la survie des hématies chez dix malades atteints d'une anémie au cours de la maladie de Hodgkin. Il trouve un temps de demi-survie :

— normal dans deux cas,
— nettement raccourci dans trois cas,
— légèrement diminué dans cinq cas.

Seulement trois de ces malades avaient un hypertrophie splénique au moment de l'étude, mais il n'y avait pas de corrélation entre la taille de la rate et la survie des hématies. On ne trouvait pas de signes d'auto-immunisation par le test de Coombs.

Ronald, Waggener, Peyton et Pratt [57] ont fait des constatations a peu près identiques, ils concluent après étude de la survie globulaire chez cinq malades : « tous les malades atteints de maladie de Hodgkin ont un taux accru de destruction érythrocytaire ». Les temps extrêmes de demi-survie ont été de 15 à 23 jours et la moyenne 19 jours, soit 59 % de la normale. Un

seul malade avait une splénomégalie cliniquement évidente, c'est celui dont le temps de demi-survie était le plus long : 23 jours.

Mais Desforges, Ross et Moloney [22], ont essayé de mieux comprendre le mécanisme de l'anémie dans la leucémie et les lymphomes malins. Ils mesurent les taux de destruction des hématies du malade, marquées au Cr^{51}, et autotransfusées ou celles de donneurs normaux étudiées par les mêmes méthodes ou par la technique d'agglutination différentielle. Ils constatent à la fois l'hémolyse des hématies de donneurs normaux et du malade, prouvant ainsi qu'il y a un « vice extracellulaire » impliqué dans le mécanisme de l'hémolyse.

Ils n'ont pu mettre en évidence l'immuno-hémolyse par le test de Coombs ou par la présence d'auto-agglutinines ou d'agglutinines froides. La capacité compensatrice de la moelle dans ces cas a été démontrée par un taux convenable d'hématocrite. Il est évident qu'une augmentation notable du taux de destruction des hématies peut n'entraîner qu'une anémie légère si la moelle fonctionne convenablement.

Un malade dont la demi-survie des hématies était de 17 jours avait une lymphogranulomatose localisée au thorax, sans envahissement splénique.

A la lumière de ces différentes publications, il semble que l'on puisse dégager les notions suivantes :

1° La durée de vie des hématies est raccourcie dans les cas d'anémie de la maladie de Hodgkin, affirmant donc le caractère hémolytique de ces anémies.

2° Le taux des hématies reste satisfaisant tant que la moelle fonctionne bien.

3° Il y a intervention « d'un vice extra-cellulaire » et non d'une tare érythrocytaire.

4° Le rôle de la rate ne paraît pas manifeste.

Pour Bowdler et Prankerd [9], l'anémie est un symptôme d'accompagnement fréquent dans les réticuloses; elle provient d'une multitude de causes :

1° dans quelques cas, elle est absolument accidentelle.

2° dans d'autres cas, elle survient comme séquelle de désordres reconnaissables, résultant de la maladie primitive : hémorragie, infiltration intestinale...

3° Il existe enfin des anémies intrinsèques, dont la pathogénie reste très obscure : elles peuvent être dues à une destruction accrue des hématies, à une dépression médullaire ou, peut-être, plus souvent, à la combinaison des deux processus et il est évident que plus d'un mécanisme peut être responsable de chacun de ces facteurs.

L'hémolyse immune est rare, mais la fréquence d'hémolyse non immune peut atteindre 40 % des cas en fin d'évolution de la maladie.

Le succès de la splénectomie pour hypersplénisme est une éventualité rare, alors que la dépression de la moelle joue un rôle dans l'anémie chez les autres malades.

Des études précises leur permettent de déterminer deux modes d'apparition de l'anémie hémolytique :

1. — Anémie hémolytique franche auto-immune.

Rapidement progressive, elle peut survenir à n'importe quel moment de la maladie primitive. Une telle anémie associée à la maladie de Hodgkin a été signalée en 1951 par Dacie et Gruchy, Rosenfield, Vogel et Rosenthal, en 1952 par Sulzer. Dans ces cas, on note une réduction considérable de la durée de demi-survie des hématies de 5 à 15 jours par agglutination dans la circulation périphérique.

2. — Anémie hémolytique latente.

Moins dramatique dans sa survenue et son évolution, elle n'est pas décelable par les critères indirects d'hémolyse habituellement utilisés.

La durée de vie des hématies est habituellement de 1/5 à 1/2 des valeurs normales. Dans quelques cas, on trouve des anomalies de morphologie globulaire : anisocytose et poïkilocytose, suggérant un défaut intracellulaire, alors que l'étude des transfusions croisées a montré une diminution de la durée de vie d'hématies

normales mises dans la circulation des sujets malades; indiquant un vice extra-cellulaire.

Quant à la diminution de l'érythropoïèse, elle est clairement mise en évidence dans les cas d'anémie avec survie globulaire normale. On a pu connaître l'activité médullaire grâce à la technique du Cr^{51} et par la détermination du pourcentage de fer utilisé après injection intra-veineuse de Fe^{59}.

L'étude pratiquée par Brabec, Brousil et Friedman [10] sur 25 sujets atteints de lymphogranulomatose maligne aboutit à des résultats concordants. La durée de vie des hématies est :

— normale dans 10 cas,
— très peu modifiée dans 9 cas,
— 7 malades ont une hyperhémolyse notable.

Il semble que le stade de la maladie intervienne.

On peut distinguer en se basant sur la classification de Liebansky, 3 stades évolutifs :

Stade I : découverte d'un ganglion ou d'un petit groupe ganglionnaire sans signes généraux.

Stade II : atteinte de deux ou plusieurs territoires ganglionnaires; accélération de la vitesse de sédimentation; état subfébrile.

Stade III : généralisation du processus dans les ganglions et tous les autres organes; les signes généraux sont sévères.

Tous les malades ayant une hyper-hémolyse étaient au stade III.

Déjà, au stade I et II, une anémie hypochrome peut apparaître alors qu'il n'y a pas d'hyperhémolyse marquée, en conséquence, l'hyperhémolyse qui apparaît peut être due à des facteurs extra-corpusculaires.

Chez 3 malades on a recherché le lieu de destruction des hématies à l'aide d'un compteur à scintillation : en aucun cas on ne peut reconnaître une activité significative au niveau du foie ou de la rate.

Les recherches sérologiques se sont avérées négatives dans tous les cas.

L'anémie ne peut cependant pas être expliquée par une hyperhémolyse seule, il existe plus sûrement une hypofonction de l'érythropoïèse.

Les chercheurs ont montré par la méthode érythrokinétique que la moelle osseuse normale réagit dans les anémies aiguës provoquées par une héperhémolyse ou une hémorragie en triplant le taux de formation des érythrocytes. Au cours des anémies chroniques, cette augmentation atteint 6 à 7 fois le taux normal.

Or, parmi les 25 malades atteints de forme anémique de maladie de Hodgkin, celui qui présentait l'hyperhémolyse la plus importante avait un taux de destruction des hématies 5 à 6 fois supérieur au taux normal; il s'agit donc là d'un chiffre qui peut encore être compensé par une moelle normale et pourtant ces malades présentent une anémie sévère nécessitant des transfusions répétées.

Il nous faut donc retenir que :

1° l'anémie hémolytique peut être franche, mais aussi latente, décelable uniquement par l'étude de la survie des hématies ;

2° l'anémie peut-être due à une baisse de l'érythropoïèse sans hyperhémolyse;

3° l'hyperhémolyse apparait au stade III de la maladie, l'anémie étant aggravée par l'insuffisance de l'érythropoïèse médullaire.

Des notions complémentaires nous ont été fournies par les travaux de Pikouli, Giannopoulos et Bergsagel [55].

Pour eux le trait caractéristique de l'anémie de la maladie de Hodgkin est le taux accru de destruction globulaire : la survie des hématies marquées au Cr^{51} a été raccourcie chez tous les malades étudiés. Cependant le taux accru d'hémolyse n'était pas suffisamment élevé

pour rendre compte du développement de l'anémie chez ces malades, puisqu'une moelle normale est capable d'accroître le taux de production des hématies jusqu'à compenser des taux de destruction 6 à 8 fois supérieurs à la normale.

Tous ces malades ont un accroissement de l'hérythropoïèse manifesté par l'hyperplasie normobastique de la moelle, une réticulocytose modérée, un taux accru de clearance de fer plasmatique, et, une utilisation rapide du Fe^{59} injecté par voie intraveineuse pour la formation d'hématies.

Parmi les différents indexes de l'érythropoïèse recherchés par Bothwell et Coll. le taux de clearance du fer plasmatique semble être la meilleure mesure semi-quantitative de l'activité érythroblastique totale. Il est intéressant de noter que l'indexe érythropoïétique calculé d'après le taux de clearance du fer plasmatique est accru chez tous les sujets, mais dans un seul cas cet indexe s'est élevé à un taux égal à celui de la destruction globulaire.

L'hyposidérémie, l'absence d'hémosidérine dans la moelle osseuse, le développement de l'anémie hypochrome chez 3 malades suggèrent qu'une déficience relative en fer peut être un des facteurs limitant la synthèse de l'hémoglobine. Du citrate de Fe^{59} injecté par voie intraveineuse disparait rapidement du plasma et une quantité normale est rapidement utilisée pour la formation de nouveaux érythrocytes, indiquant qu'il n'y a pas de « trouble » dans la capacité des éléments érythropoïétiques de la moelle osseuse à utiliser le fer plasmatique pour la synthèse de l'hémoglobine. Le fait que l'on trouve des stocks de fer nettement augmentés dans le foie et la rate suggère que le mécanisme qui normalement mobilise le fer des stocks tissulaires vers le plasma est bloqué dans la maladie de Hodgkin ; par conséquent une déficience relative en fer apparait. Pour ces auteurs la quantité réduite de fer utilisable pour la synthèse de l'hémoglobine parait un des facteurs majeurs de l'incapacité de la moelle à accroître le taux d'érythropoïèse suffisamment pour compenser le taux de destruction globulaire.

Quatrième période : immunologique :

Nous avons envisagé jusqu'à présent la pathogénie de la maladie de Hodgkin en insistant tout particulièrement sur le rôle de l'hémolyse et de la baisse de l'érythropoïèse. Or, dès notre première partie nous avons signalé la possibilité « d'anémies hémolytiques immunologiques » survenant au cours de la maladie de Hodgkin. Nous allons envisager maintenant comment on est arrivé à cette notion d'anémie hémolytique immunologique et quelle est son importance dans les anémies hémolytiques de la maladie de Hodgkin.

Historique :

Widal, Abrami et Brulé ont été les premiers à constater le phénomène d'auto-agglutination des hématies au cours d'ictères hémolytiques acquis. Ce fait a été signalé pour la première fois au cours de la maladie de Hodgkin par Brown.

Depuis, de nombreuses recherches ont contribué à édifier ces disciplines nouvelles que représentent l'immunologie et l'immuno-hématologie.

Généralités :

On sait maintenant que l'organisme peut s'immuniser contre une antigène porté par ses propres hématies et que cette immunisation se traduit par l'apparition d'une anémie hémolytique. L'immuno-hématologie vise à la détection des auto-anticorps, à leur identification et à l'interprétation de leurs modalités d'action.

« Les anticorps » sont des substances qui ont la propriété d'agglutiner ou d'hémolyser les hématies du malade; dans ce dernier cas ils exigent pour agir la présence du complément. Ces substances sont également actives à l'égard d'hématies normales, soit à l'égard de toutes les hématies : il s'agit alors de pan-

anticorps, soit seulement à l'égard de celles qui portent un antigène de groupe, également présent chez le malade, antigène du système Rh habituellement.

1. — Les AGGLUTININES affectent deux grands groupes :

a) les agglutinines *complètes*.

Elles sont capables par simple contact de provoquer directement l'agglutination des hématies porteuses de l'antigène correspondant, quel que soit le milieu de dilution.

b) Agglutinines *incomplètes*.

Elles sont incapables de provoquer une telle agglutination dans du sérum physiologique. On peut cependant les déceler grâce à certaines propriétés :

— elles se fixent sur les hématies en milieu salin et peuvent alors être mises en évidence :

— par le test de COOMBS : le sérum d'un lapin sensibilisé par injections de globuline humaine et mis en contact avec les hématies humaines agglutinera les seules hématies qui ont fixé l'anticorps,

par suspension en milieu colloïdal : conglutination de WIENER ;

— elles provoquent l'agglutination d'hématies traitées préalablement par la *Trypsine* ou la *Trypsine-Papaïne* (enzymes protéolytiques).

Fixées sur les hématies elles les empêchent d'être agglutinées par un anticorps complet de même spécificité (test bloquant).

On dispose donc pour les mettre en évidence de tests « directs », globulaires, et de tests « indirects » sériques.

En outre ces agglutinines agissent tantôt à 4°, tantôt à 37°. On peut donc distinguer :

1. *Les agglutinines froides.*

— *Complètes :* optimum d'activité à 4°.

— *Incomplètes :* ne peuvent être décelées que par le test de COOMBS indirect en présence de complément à un pH. acide (6,5 à 7).

Elles agglutinent encore à 18° C, 30° C, et même 37° C, bien qu'à un taux beaucoup plus faible.

2. *Les agglutinines chaudes.*

Elles n'agissent qu'à 37° C.

— La forme *complète* est rare.
— Le type *incomplet* est celui que l'on rencontre au cours d'un grand nombre d'anémies hémolytiques

Les agglutinines représenteraient des pan-anticorps acquis susceptibles de réagir sur toutes les variétés d'hématies, on leur reconnaît maintenant une certaine spécificité. Un même sujet peut avoir à la fois des anticorps spécifiques et aspécifiques.

2. — Les HÉMOLYSINES sont divisées aussi d'après leur optimum thermique :

1. Les *hémolysines froides* ou acido-hémolysines froides, accompagnent souvent une agglutinine froide de titre élevé.

2. Les *hémolysines chaudes* n'ont qu'un rôle minime, ne peuvent être mises en évidence qu'avec des hématies déjà fragilisées.

Résultats observés au cours des anémies hémolytiques immunologiques.

a) *En période hémolytique intense.*

Les tests globulaires sont généralement positifs :
— test de COOMBS,
— test en milieu albumineux,
— test après action de la trypsine.
Les tests sériques sont moins constamment positifs.

b) *En période de rémission.*

Le test de COOMBS direct redevient souvent négatif ainsi que les autres tests globulaires.

Comme l'utilisation de ces différents tests en pratique courante est relativement récente, nous ne pouvons fournir que très peu de renseignements quant à leur posititivité au cours des anémies hémolytiques de la maladie de Hodgkin, telles qu'elles ont été rapportées dans des publications dont certaines sont déjà anciennes.

On trouve cependant ces tests positifs de façon assez exceptionnelle au cours de la maladie de Hodgkin.

Nous avons vu en effet, que les recherches sérologiques se sont avérées négatives dans les travaux de Brabec, Brousil et Friedman, portant sur 25 malades, dans ceux de Desforges, Ross et Moloney, ainsi que dans les 10 cas étudiés par Jensen K.B.

Des anémies hémolytiques auto-immunes au cours de la maladie de Hodgkin ont été signalées en Amérique :

— en 1951 par Dacie et Gruchy, Rosenfield, Vogel et Rosenthal.

— en 1952 par Sulzer.

— Trinick note un test de Coombs positif dans une lymphogranulomatose maligne avec importante anémie hémolytique.

— Jordan et Dingle trouvent un test de Coombs positif au cours de deux maladies de Hodgkin, avec disparition de la positivité à la fin de l'épisode hémolytique. Mais par contre, ce test est négatif au cours d'une poussée hémolytique terminale.

— Parmi les cas que nous avons analysés nous ne trouvons que huit résultats positifs :

— Observation de Brown et Meynell [12].

Test de Coombs direct faiblement positif.

Test de Donath-Landsteiner et hémolysines négatifs.

— Observation de Beligan et Vereanu [4].

Test de Coombs direct et indirect positif au moment de la poussée hémolytique, avec persistance de cette positivité après amélioration clinique et disparition de l'ictère.

Mais, c'est dans les 4 cas de Rousère [59] que ces études ont été plus poussées :

	Tests Globulaires	Tests Sériques
Cas n° 1	Test de Coombs + Albumine + Trypsine	Albumine + Trypsine
Cas n° 2	Test de Coombs +	Albumine Albumine + Trypsine
Cas n° 3	Test de Coombs +	—
Cas n° 4	Test de Coombs +	Test de Coombs +

Observation personnelle : Présence d'auto-anticorps froids, test faiblement positif ; hématies revêtues.

Il est intéressant de noter que si l'on invoque de plus en plus souvent le rôle des agglutinines à l'origine de certaines anémies hémolytiques de la maladie de Hodgkin on a pu exceptionnellement isoler des leuco-agglutinines :

— Marchal et Duhamel [45] ont noté l'apparition d'une leuco-agglutinine à la période terminale d'une lymphogranulomatose chez une polytransfusée ; il a été

impossible de préciser s'il s'agissait d'iso-anticorps communs développés à la suite de multiples transfusions, ou d'auto-anticorps.

— De même M. Ninni a trouvé un auto-anticorps anti-leucocytaire dans une forme splénique de maladie de Hodgkin avec leucopénie ; il n'y avait eu auparavant ni transfusion sanguine ni chimiothérapie.

CHAPITRE III

MOYENS THERAPEUTIQUES

Le nombre même des traitements opposés à la lymphogranulomatose témoigne assez de leur précarité. D'autre part, la thérapeutique a subi une évolution parallèle à celle des interprétations pathogéniques.

La meilleure méthode serait préventive : dépistage précoce de la maladie de Hodgkin et traitement immédiat, surveillance hématologique régulière pour prévenir toute anémie. Mais c'est là une chose impossible à réaliser et qui n'empêcherait pas la survenue d'anémies hémolytiques, celle-ci ayant constitué l'épisode initial dans un certain nombre de cas.

Il ne faut pas oublier les dangers présentés par les traitements de la maladie de Hodgkin :

— La radiothérapie nécessite une surveillance hématologique suivie, et la constatation d'une leucopénie à 2.500 par mm^3 doit faire interrompre le traitement.

— La chimiothérapie par le Chloraminophène, la Triéthylène Mélamine (T.E.M.), le Cyclophosphamide (Endoxan), la Méthyl-Bis-Chloréthylamine (Caryolysine) présentent de nombreux dangers, en particulier hématologiques, entraînant une thrombopénie modérée, une leucopénie pouvant aller jusqu'à l'aplasie médullaire mortelle.

Nous allons envisager maintenant les moyens de lutte contre l'anémie et plus particulièrement contre l'anémie hémolytique au cours de la maladie de Hodgkin.

I. — TRANSFUSIONS SANGUINES.

Indications :

En face de l'altération de l'état général et de la déglobulisation souvent importante, la transfusion sanguine s'impose comme un auxiliaire précieux.

Les transfusions ont une action tonique générale et aussi une action antithermique qui complète leur influence essentielle sur la moelle osseuse et l'hématopoïèse; il n'est pas certain qu'elles n'agissent pas plus directement sur le processus lui-même ?

Elles sont indispensables pour réparer l'anémie ; à la période terminale, par des améliorations passagères, elles peuvent donner au malade l'illusion d'une guérison possible. Les transfusions constituaient avant l'apparition de la corticothérapie le traitement essentiel dans l'évolution galopante des formes aiguës et anémiques.

En réalité, l'efficacité de la transfusion sanguine sera plus ou moins grande et plus ou moins durable suivant le mécanisme de l'anémie. Il serait plus séduisant de s'attaquer à la cause elle même de l'anémie.

Dangers :

Les transfusions même rigoureusement isogroupes et pratiquées avec des globules lavés peuvent aggraver le processus hémolytique en suscitant la formation de pan-anticorps érythrocytaires.

Des transfusions multiples entraînent à la longue une hémosidérose avec pigmentation cutanée et élévation du fer sérique. Une cirrhose hépatique, une sclérose pancréatique compliquée de diabète peuvent peut-être se développer à la suite de cette hémosidérose « exogène ».

Conclusions :

En somme, la transfusion sanguine est une thérapeutique adjuvante précieuse qui permet d'agir sur l'état général ou la déglobulisation secondaire aux hémorragies ou aux thérapeutiques anti-mitotiques. Même

pratiquée avec de grandes précautions, elle expose à des inconvénients. En cas d'anémie hémolytique elle ne saurait être considérée coumme une thérapeutique pathogénique.

Pour s'attaquer au syndrôme anémique il faut en avoir précisé la cause :

— en cas d'hypersplénisme, l'indication de la splénectomie doit être discutée,

— dans toute anémie hémolytique acquise la corticothérapie est indiquée.

II. — SPLENECTOMIE.

Indications :

Lorsque l'ictère hémolytique survenait comme manifestation initiale de la maladie, en dehors des signes généraux : asthénie, sub-ictère, température élevée, l'examen clinique dans un certain nombre de cas ne révélait qu'une splénomégalie souvent importante. Pendant de nombreuses années, on a rendu la rate responsable de cet ictère hémolytique, en parlant « d'anémie splénique », « d'hypersplénisme », une telle interprétation pathogénique conduisant à la splénectomie.

La splénectomie a été effectuée dans les observations de : Holler et Paschkis Cas N° 1 et 2, Kwasewska [38], Singer [64], Gruelund [34], Stats 2 cas, Tedeschi et Carnicelli [65], Brown et Meynell [12], Crosby [16] 3 des 4 observations, Beligan et Vereanu [4], Langeron, Liefooghe et Berger [39], Scott [62], Wasserman, Stats et Schwartz [66] Cas N° 1, Gripwall.

Résultats :

1. — Dans 8 cas l'hyperhémolyse disparait complètement après la splénectomie : observations de Holler et Paschkis, Cas N° 1 et 2, Kwasewska [38], Gripwall, Singer [64], Tedeschi et Carnicelli [65], Stats Cas N° 3.

2. — Dans 2 cas la splénectomie fait céder plus ou moins complètement les accidents hémolytiques, mais, ceux-ci récidivent au bout d'un temps parfois assez long.

Observation de Scott [62] : Amélioration de 4 ans 1/2 et récidive.

Observation de Gruelund [34] : Un mois après la splénectomie poussée hémolytique terminale.

Observation de Brown et Meynell [12] : 3 mois après la splénectomie poussée évolutive et hémolytique terminale.

Observation de Wasserman [66] : Amélioration et récidives 4, 8 et 12 ans plus tard.

3. — Dans le cas N° 2 de Stats, l'hyperhémolyse persiste inchangée après la splénectomie.

Même dans les cas ou la splénectomie a influencé l'hyperhémolyse, elle n'a eu par contre aucune action sur l'évolutivité de la maladie et la survie a été courte (sauf dans le cas de Wasserman [66]).

Nous allons maintenant faire une revue des publications de la littérature mondiale afin de connaître l'opinion de différents auteurs sur la splénectomie pour en dégager la résultats et les indications.

Fisher a obtenu des effets favorables de 1 à 50 mois chez 8 des 11 cas de splénectomie effectuées pour des anémies hémolytiques.

Wasserman [66] : enregistre un seul résultat positif sur 7 cas qui se répartissent ainsi :

2 leucoses lymphoïdes chroniques,
1 cirrhose,
1 carcinome,
1 lymphosarcome,
2 maladies dc Hodgkin (1 résultat satisfaisant).

Pour Bowdler et Prankerd [9], le succès de la splénectomie pour hypersplénisme est une éventualité rare.

Dans une observation du Professeur Achard la splénectomie est bien supportée, mais n'a aucune influence sur l'évolution de la maladie, la survie est de 2 mois.

Dans la Thèse de Falguière [25], on relève 5 cas de splénectomie dont 2 mortels peu de temps après l'intervention.

Nobecourt à la suite du décès d'un enfant splénectomisé déclare « il ne faut pas enlever une rate lymphogranulomateuse ».

A la suite de trois cas de splénectomie pour maladie de Hodgkin Welch et Dameshek en 1950 écrivent « les résultats dans la maladie de Hodgkin n'ont pas été suffisamment bons pour pouvoir recommander la splénectomie ».

En 1953 les résultats obtenus par Cole, le poussèrent à déclarer que la maladie de Hodgkin est une contrindication à la splénectomie

En 1961, un seul des 9 malades de Strawitz était vivant 7 mois après l'opération.

Le seul avis favorable est donné en 1962 par Rousselot, Rella et Rottino [60]. Ils publient les résultats de 14 maladies de Hodgkin soumises à la splénectomie, 13 de ces malades ayant une splénomégalie cliniquement décelable.

— Deux cas sont suivis de mort immédiate.

Trois cas de mort précoce en moins de 6 semaines.

Dans 7 cas il y a une amélioration de l'anémie, ce qui n'empêche pas l'évolution mortelle de l'effection. La survie obtenue est de : 2 1/2, 8, 10, 16, 21, 30 mois et 2 ans 1/2.

Deux malades ont une survie prolongée : 7 ans 1/2 et 11 ans 1/2 après l'opération.

Il faut signaler que ces 14 malades ont été choisis parmi 347 maladies de Hodgkin.

Pour ces auteurs l'indication opératoire doit être basée sur « l'hypersplénisme » caractérisé par une anémie rebelle et persistante nécessitant des transfusions

répétées, une leucopénie, une thrombocytopénie ou pancytopénie avec une hyperplasie médullaire. En cas de moelle osseuse déprimée il n'y a pas de réponse hématologique après splénectomie. La splénomégalie constitue à leurs yeux une indication supplémentaire.

Ces auteurs arrivent à la conclusion suivante : quand le syndrôme d'hypersplénisme apparait précocement dans la maladie, la splénectomie améliore le pronostic; quand la maladie est avancée, elle affecte favorablement l'évolution clinique en permettant de réduire le nombre de transfusions nécessaires et rend ainsi la vie du malade « plus confortable ».

Conclusions :

A la lumière des nombreuses publications que nous avons analysées, nous pensons que l'on peut conclure que dans la maladie de Hodgkin la splénectomie doit être déconseillée, les risques courus par le malade étant trop grands et le bénéfice d'une réussite trop hypothétique. En effet :

1. Le risque opératoire est certain : le pourcentage de mortalité précoce est élevé.

2. Les résultats sur l'hyperhémolyse sont loin d'être constants et durables.

3. Même en cas de réussite opératoire, l'évolution de l'affection causale n'est en rien influencée.

III. — CORTICOTHERAPIE.

L'avènement des corticoïdes a marqué un progrès certain dans le traitement des anémies hémolytiques et particulièrement dans les cas où on invoque un processus d'auto-immunisation.

Historique :

L'étude expérimentale entreprise par Pearson, Etiel et Rawson, de Dougherty et White, de Quittner

et Aschenasy ayant montré le pouvoir de la Cortisone ou de l'A.C.T.H. d'abaisser le nombre des lymphocytes circulants et de déterminer une involution de la lymphopoïèse dans le ganglion et la rate, on a cherché à transposer les résultats de cette expérimentation chez l'homme. Devant les résultats identiques on a voulu utiliser cette action dans le traitement des proliférations lymphoïdes malignes : leucose lymphoïde chronique, leucose aiguë, maladie de Hodgkin.

Doses et conduite du traitement :

Les doses requises pour obtenir une rémission sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre. Les auteurs proposent en général de fortes doses, telles que 400 mg de Cortisone ou 150 Unités d'A.C.T.H. journalière au début, avec une réduction graduelle à une dose minima pour maintenir l'amélioration. Ces doses varient de 125 à 12,5 mg de Cortisone ou 25 Unités d'A.C.T.H. retard par jour. Il faut continuer le traitement aussi longtemps que dure la maladie elle-même, bien que dans certains cas on puisse interrompre le traitement sans récidive. Nous utilisons actuellement le plus souvent la Delta-Cortisone par voie buccale ou la Méthyl-Delta Hydro-Cortisone (Solumédrol) par voie veineuse, à des doses initiales qui sont habituellement de 30 à 50 mg et qui parfois s'élèvent jusqu'à 100 mg.

Une récidive très intense du processus hémolytique « latent » peut survenir à n'importe quel moment ; une prompte réinstitution de la corticothérapie ou une augmentation des doses pourra habituellement prévenir ou faire avorter cette récidive. A la fin, cependant, de fortes doses d'A.C.T.H. ou de Delta-Cortisone peuvent se montrer inefficaces pour contrôler l'hémolyse et il faut envisager d'autres thérapeutiques.

Les récidives sont plus fréquentes lorsque les signes d'auto-immunisation persistent ; le traitement hormonal ne doit alors pas être interrompu pendant des mois, jusqu'à ce que les anticorps aient disparu. En raison de la longueur du traitement et des hautes doses fréquemment utilisées on doit observer un certain nombre de précautions que nous envisageons plus loin.

A.C.T.H. et dérivés de la Cortisone sont chacun actifs, mais ne peuvent pas toujours être employés de façon interchangeable ; le traitement hormonal ne doit pas être abandonné après échec de la Delta-Cortisone par exemple avant d'avoir tenté une cure d'A.C.T.H.

Mécanisme d'action :

Action sur l'hémolyse :

Le mécanisme par lequel les corticostéroïdes agissent sur l'hémolyse est très peu connu. Dans de nombreux cas l'administration prolongée de ces agents produit une diminution de l'activité hémolytique avec une baisse ou une disparition complète des anticorps. Le taux des anticorps peut cependant rester inchangé quelque temps après l'amélioration clinique. Ceci suggère que les Corticoïdes agissent sur les mécanismes de production des anticorps par l'inhibition de la réaction antigène-anticorps et dans cette dernière éventualité soit directement par l'effet des stéroïdes sur le tissu formateur d'anticorps, ou indirectement par une altération, chez le malade de la sensibilité à l'auto-antigène. On a récemment montré que la cortisone inhibait l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial sans toutefois supprimer le mécanisme hémolytique responsable de la destruction des hématies sensibilisées.

Action hématologique :

La corticothérapie stimule le myélopoïèse (Fadem, Berson, Jacobson et Strauss) et freine la lymphopoïèse, entraînant une lymphopénie, avec régression de la rate et des ganglions. Elle s'oppose à la libération des cellules souches dans le sang périphérique.

Action histologique :

Action anti-inflammatoire nette sur les réactions granulomateuses, mais laisse intacte les cellules de Sternberg, comme l'ont montré les ponctions ganglionnaires successives réalisées par Marchal, Coste et Mallarmé, expliquant ainsi la fugacité et la fragilité des résultats.

Résultats :

1. — Résultats immédiats sur l'état général et les signes généraux.

L'action est remarquable sur l'état général dans les formes avancées et on a pu parler de véritables « résurrections » dans des cas désespérés. Il y a une reprise de l'appétit et du poids, une sensation de bien-être. Le prurit et les lésions cutanées disparaissent ; la température baisse. L'état moral du malade s'améliore souvent de façon immédiate et spectaculaire.

2. — Résultats sur les symptômes cliniques et les diverses localisations.

Ici, l'action est plus variable et plus inconstante. On obtient parfois une régression des adénopathies périphériques, mais pas d'action sur les ganglions profonds. La splénomégalie, l'hépatomégalie, les lésions osseuses, les infiltrations pulmonaires et les épanchements pleuraux se sont montrés rebelles. La rate a même augmenté de volume dans 2 cas observés par Kuentz.

3. — Action sur les signes hématologiques.

Très nette stimulation de l'hématopoïèse, diminution de la leucocytose.

Régression de l'ictère hémolytique avec baisse du taux des anticorps.

4. — Résultats éloignés.

Ils sont assez décevants, les récidives étant de plus en plus rapprochées. On obtient souvent des rémissions dissociées avec action sur un seul symptôme.

Voici quelques résultats publiés dans la littérature :

Marchal sur 35 cas : 11 échecs et 24 rémissions de qualité variable.

Strauss et Jacobson : Sur 10 formes avancées obtiennent 7 améliorations subjectives.

Dameshek et Stickney obtiennent quelques résultats brillants en particulier sur des anémies hémolytiques.

Dangers et surveillance du traitement :

Avant l'utilisation de l'A.C.T.H., il est classique de s'assurer de l'intégrité du cortex surrénal par un test de Thorn positif. Cette précaution n'est plus toujours prise à l'heure actuelle.

Au cours du traitement par les dérivés de la Cortisone, ce ne sont pas tellement les risques de syndrome Cushingoïde, d'une rétention chlorurée sodique, de troubles de la glycorégulation, de perforation digestive ou d'excitation psychique qui sont à redouter, mais les signes d'une infection aiguë (surtout à staphylocoques) et surtout le réveil possible d'une tuberculose latente étant donné les relations qui peuvent exister entre ces deux maladies.

Il est habituel dans le Service de notre Maître le Professeur Gadrat d'associer systématiquement l'Isoniazide chez les malades atteints de lymphogranulomatose maligne et traités par les Corticoïdes.

Conclusion :

C'est volontairement que nous avons insisté d'une façon toute particulière sur la Corticothérapie, son action et ses résultats dans la maladie de Hodgkin, parce qu'elle constitue, à l'heure actuelle, la seule thérapeutique active à la fois sur le processus hémolytique et sur la maladie elle-même, qu'il serait vain de vouloir séparer.

A présent, l'A.C.T.H. et les dérivés de la Cortisone sont les agents de choix dans le traitement initial des Anémies Hémolytiques symptomatiques. On peut espérer une rémission clinique et hématologique, à un degré variable, chez environ 60 % des malades ainsi traités au lieu de 10 à 20 % de réponses obtenues avec les autres traitements.

CONCLUSIONS

I. — Une déglobulisation légère est une constatation banale au cours de la maladie de Hodgkin. Les anémies vraies sont plus rares.

Eliminant les anémies secondaires à la radiothérapie ou la chimiotherapie, on peut evoquer, pour expliquer les anémies en apparence spontanées survenant au cours de la lymphogranulomatose maligne differents mécanismes :

a) Une réduction de l'érythropoïèse par suite de l'infiltration médullaire et la myélosclérose consécutive;

b) Une hémolyse sous l'action de facteurs plasmatiques d'agression érythrocytaire.

Ces processus peuvent s'associer et une hémolyse latente sera révélée par l'insuffisance médullaire.

Les syndromes hemolytiques immunologiques y sont moins fréquents que dans les lymphomes malins. D'ailleurs, la Maladie de Hodgkin est rarement rencontrée à l'origine des anemies hemolytiques symptomatiques par auto-anticorps.

2. — Ces anémies hemolytiques peuvent s'observer soit comme épisode initial, soit comme complication terminale de la Maladie de Hodgkin. Nous rapportons une observation dans laquelle le syndrome hémolytique représente une phase évolutive de l'affection.

3. — Parmi les hypothèses physiopathologiques qui ont été proposées les plus intéressantes sont l'hyper-

splénisme et l'auto-immunisation. La première conduit à la splénectomie, dont les indications sont difficiles à porter et les résultats décevants, la seconde conduit à la Corticothérapie qui peut améliorer ces malades à condition de les soumettre aux mesures de surveillance habituelle.

Le Président :
GADRAT

Vu, le Doyen :
G. LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 21 décembre 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

Paul DOTTIN.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER
L'anémie de la Maladie de Hodgkin.
— Historique.
— Fréquence.
— Variétés et pathogénie.

CHAPITRE DEUXIÈME
Les Ictères de la Maladie de Hodgkin.
— Historique.
— Fréquence.
— Mécanisme.

CHAPITRE TROISIÈME
Place de la Maladie de Hodgkin dans le cadre des anémies hémolytiques.
— Historique.
— Fréquence.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER
Circonstances d'apparition.
— Etiologie générale.
— Place dans l'histoire de la maladie.
— Durée de la maladie avant et après l'épisode hémolytique.

Chapitre deuxième

Observations.

— Observation personnelle.

— Observations recueillies dans la littérature.

1° Observation : Gruelund.

2° Observation : Tedeschi, Carnicelli.

3° Observation : Fiessinger, Gaultier, Lamotte.

— Tableau général des Observations parues dans la littérature mondiale.

Chapitre troisième

Etude générale.

Etude clinique.

Etude cytologique.

Etude biochimique.

Etude immunologique.

TROISIEME PARTIE

PHYSIO-PATHOLOGIE ET TRAITEMENT

Chapitre premier

Anatomie pathologique.

— Caractéristiques générales du tissu lympho-granulomateux.

— Associations lésionnelles.

— Etude des observations.

Chapitre deuxième

Pathogénie.

— 1re période : Clinique et Hématologique.

— 2e période : Cytologique et Histologique.

— 3e période : Physio-pathologique.

— 4e période : Immunologique.

Chapitre troisième

Moyens thérapeutiques.

— Transfusions sanguines.

— Splénectomie.

— Corticothérapie.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

[1] André (R.), Dreyfus (B.) et Bessis (M.).
Leucémie lymphoïde leucopénique. Présence d'auto-anticorps antileucocytaires. Aspect Hodgkinien de la rate. Influence de la splénectomie.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1954, *70*, 384-392.

[2] Aubertin.
Le sang dans la lymphogranulomatose maligne.
Paris Médical. 1927, *2*, 30-33.

[3] Beatty (E.C. Jr.).
L'ictère dans la Maladie d'Hodgkin.
Bull. New-York Acad. Med. 1954, *30*, 409-412.
Analyse dans *Sem. Hôp. Paris.* 1954, *50*, 4269.

[4] Beligan (G.R.) et Vereanu (J.).
Hemolytic anemia in a case of chronic lympholeukosis and in a case of malignant lymphogranulamatosis with splenomegaly in both cases.
Medicina interna. 1961, *13*, 1007-1010.

[5] Bensis (W.) et Gouttas (A.).
Lymphogranulomatose maligne traduite cliniquement par une hyperplasie ganglionnaire localisée; intrication des lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses avec pureté de l'infiltration granulique du foie et de la rate. Terminaison par anémie grave.
Le Sang. 1934, *8*, 288-297.

[6] Bonnin (H.), Moretti (G.F.) et Blanchot (P.).
Du mécanisme de l'anémie dans la Maladie d'Hodgkin. L'anémie aiguë adiabatique terminale.
J. Méd. Bordeaux. 1948, *125*, 193-197.

[7] Bousser (J.) et Pean (G.).
Les syndromes hémolytiques au cours des hémopathies malignes.
Sem. Hôp. Paris. 1959, *44*, 2578.

[8] Bousser (J.), Leconte des Floris (R.), Christol (D.) et Rousère (J.).
Les anémies hémolytiques à auto-anticorps symptomatiques de lymphomes malins.
Sem. Hôp. Paris. 1961, *37*, 2537-2542.

[9] Bowdler (A.J.) et Prankerd (T.A.J.).
Anemia in the reticuloses.
British Medical Journal. 1962, *1*, 1169-1175.

[10]. Brabec (V.), Brousil (J.), Friedman (B.), Sebestik (V.).
On the subject of increased hemolysis in the pathogenesis of the anemia in malignant lymphogranuloma.
Folia Haematologica. 1961, *78*, 17-28.

[11]. Braitenberg (H.V.).
Lymphogranulomatose mit hämolytisch-anämischen Syndrom.
Frankf. Zeitschr. F. Pathol. 1938, *51*, 515-520.

[12]. Brown (R.J.K) and Meynell (M.J.).
Hemolytic anemia associated with Hodgkin's disease.
Lancet. 1949, *2*, 835-836.

[13]. Capelle (J.).
Etude analytique de la Maladie de Hodgkin au début.
Thèse Médecine Toulouse. 1961, n° 100.

[14]. Caussade (L.), Florentin (P.), Chalnot (P.) et Michon (P.).
Maladie de Hodgkin à type initial d'ictère hémolytique et caractères histologiques aberrants.
Revue Médicale de Nancy. 1947, *62*, 251-255.

[15]. Coscas (G.).
Maladie de Hodgkin.
Gazette Médicale de France. 1959, *66*, 609-610.

[16]. Crosby (W.H.) and Rappaport (H.).
Auto immune hemolytic Anemia.
Blood. 1957, *12*, 42-55.

[17]. Dacie (J.V.).
Acquired Hemolytic anemia. With special reference to the antiglobulin (Coombs) reaction.
British Med. Bull. 1959, *15*, 67-71.

[18]. Dalous et Fabre (J.).
Maladie de Hodgkin avec anémie splénique pernicieuse.
Paris Médical. 1953, *89*, 39-43.

[19]. Dameshek (W.).
Hemolytic anemia. Direct and indirect indications pathogenetic mechanisms and classifications.
Am. J. Med. 1955, *18*, 315-325.

[20]. Dausset (J.).
Immuno Hématologie Biologique et Clinique.
Flammarion, Paris, 1956.

[21]. Dausset (J.) et Malinvaud (G.).
Les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps. Evolution, pronostic et traitement d'après l'étude de 54 cas.
Sem. Hôp. Paris. 1954, *30*, 3130.

[22]. Desforges (J.F.), Ross (J.D.) et Moloney (W.C.).
Mechanism of Anemia in Leukemia and malignant lymphoma.
Am. J. Med. 1960, *28*, 69-76.

[23]. Drouet (P.L.), Faivre de Ren et Sadoul.
Les formes aiguës de la Maladie d'Hodgkin.
Société de Médecine, Nancy. Séance du 26 janvier 1949. Analyse in *Presse Médicale*. 1949, *33*, 452.

[24]. Ennuyer (A.)
L'hématologie de la Maladie d'Hodgkin.
Thèse Paris. 1933, n° 179.

[25]. Falguière (B.).
Etude de la rate dans la lymphogranulomatose maligne. Formes à prédominance splénomégalique.
Thèse Paris. 1931, n° 278.

[26]. Fauvet et Pierrat.
Formes aiguës et poussées aiguës de la Maladie d'Hodgkin.
Journal Radiol. 1953. *34*, 699-701.

[27]. Fiessinger (N.), Gaultier (M.) et Lamotte (M.).
Lymphogranulomatose maligne avec anémie et ictère hémolytique et hépatique terminal. Dégénérescence amyloïde diffuse.
Bull. et M. Soc. Méd. Hôp. Paris. 1941, *57*, 40-45.

[28]. Fiessinger (N.) et Laur (C.M.).
Au sujet du diagnostic hématologique de la granulomatose maligne.
Annales d'Anatomie Pathologique. 1931, *8*, 933-935.

[29]. Freymann (J.G.), Burrel (S.B.) et Marler (E.A.).
Role of hemolysis in anemia secondary to chronic lymphocytic leukemia and certain malignant lymphomas.
New England J. Med. 1958, *259*, 847-855.

[30]. Gelin (G.).
Cliniques Hématologiques.
Doin, Paris, 1957.

[31]. Goïa.
Le Sang dans la lymphogranulomatose maligne.
Le Sang, 1933, *7*, 354-370.

[32]. Goldman (L.B.).
Hodgkin's disease; analysis of 212 cases.
J.A.M.A., 1940, *114*, 1611-1616.

[33]. Goudemand (M.) et Foucaut (M.).
Apport de l'Immunoelectrophorèse à l'étude des hémopathies malignes (leucoses et maladie de Hodgkin).
Lille Médical, 1960, *5*, 394-400.

[34]. Gruelund (S.).
Case of Lymphogranulomatosis (Hodgkin) with hemolytic anemia.
Acta. Med. Scand. 1947, *129*, 361-371.

[35]. Janbon, Bertrand (L.), Salvaing (J.) et Barjon (P.).
Ictère grave au cours d'une maladie de Hodgkin, lésions granulomateuses spécifiques à la ponction biopsie du foie.
Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen. Séance du 25 avril 1952.
Analyse in *Presse Médicale*, 1952, *60*, 1266.

[36] Jensen (K.B.).
Anémie dans la Maladie de Hodgkin et la leucémie lymphoïde chronique.
Danisch Medical Bulletin. 1957, *4*, 150-153.

[37] Kuentz (M.).
Etude statistique, clinique et thérapeutique de la granulomatose maligne à propos de 170 observations.
Thèse Lyon, 1955, n° 178.

[38]. Kwasewska (G.).
Latenter familiärer hämolytischer Ikterus, durch ein Lymphogranulom der Milz manifest geworden.
Wiener Klinische Wochenschrift, 1931, *44*, 684-685.

[39]. Langeron (L.), Liefooghe (J.) et Berger (A).
Anémie hémolytique révélatrice d'une Maladie de Hodgkin.
Société Médicale et Anatomo-Clinique de Lille. Séance du 3 février 1954.
Analyse dans *Sem. Hôp.*, 1954, *50*, 3323.

[40]. Lévitan (R.), Diamond (H.D.), Craver (L.F.).
Jaundice in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med., 1961, *30*, 99-111.

[41]. Van Loghem (J.J.), Mendes de Leon (D.E.) et Van der Hart (M.).
Recherches sérologiques dans les anémies hémolytiques acquises. Etude spéciale sur la spécificité des auto-anticorps.
XXX^e Congrès Français de Médecine - Alger, 1955.
Masson, Paris, 1955.

[42]. Macleod (M.), Stalker (A.L.).
Diagnosis of Hodgkin's disease by liver biopsy.
British Med. Journal, 1962. *1*, 1449-1456.

[43]. Marchal (G.).
Les formes aiguës de la Maladie de Hodgkin.
Rev. Prat., 1957, *7*, 1858-1871.

[44] Marchal (G.).
L'anémie de la Maladie de Hodgkin.
Revue d'Hématologie. 1947, *2*, 479-497.

[45]. MARCHAL (G.) et DUHAMEL (G.).
Les leuco-agglutinines dans la Maladie de Hodgkin.
XXX^e Congrès Français de Médecine - Alger 1955.
Masson, Paris, 1956.

[46]. MARCHAL (G.), DUHAMEL (G.), DAUSSET (J.) et LIBESKIND.
Apparition d'une leuco-agglutinine au cours d'une Maladie de Hodgkin.
Sem. Hôp. Paris. 1954, *30*, 4355-4357.

[47]. MARCHAL (G.), MAHOUDEAU (D.) et FRESSINAUD (L.).
Anémie, aleucie hémorragique et ictère hémolytique, complications terminales d'une Maladie de Hodgkin.
Le Sang. 1940, *14*, 409-417.

[48]. MARCHAL (G.), MAHOUDEAU (D.), LE LOCH et M^lle BRUN.
L'activité érythrophagique dans les formes anémiques de la lymphogranulomatose maligne.
Bull. et Mem. Soc. Méd. Hop. Paris 1941, *57*, 15-28.

[49]. MILLER (H.R.).
Occurence of leucopenia in Hodgkin's disease and lymphogranuloma.
Amer. J. Med. 1927, *173*, 490-502.

[50]. NEWMAN (B.) and PUSKIN (W.).
Acute fulminating Hodgkin's disease.
J.A.M.A. 1951, *146*, 335-337.

[51]. OSGOOD (E.F.) and PORTLAND.
Antiglobulin positive hemolytic anemias.
Arch. Int. Med. 1961, *107*, 313-323.

[52]. PAPILLON (J.).
Le pronostic de la Maladie de Hodgkin.
Maroc Médical. 1959, *38*, 1575-1579.

[53]. PARAF (A.) et DAUSSET (J.).
Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes.
Sem. Hôp. Paris. 1952, *28*, 290-308.

[54]. PARKES-WEBER (F.) et SCHWARTZ (E.).
Severe relapsing anemia in a case apparently of Hodgkin's disease.
Lancet. 1934, *226*, 680-682.

[55]. PIKOULI (P.), GIANNOPOULOS et BERGSAGEL (D.E).
The mechanism of the anemia associated with Hodgkin's disease.
Blood, 1959, *14*, 856-869.

[56]. RAPPAPORT (H.) et CROSBY (W.H.).
Auto-immune hemolytic anemia.
Am. J. Pathol., 1957, *33*, 429-457.

[57]. RONALD (E.), WAGGENER (P.H.), PEYTON (T.), PRATT, HOWARD (B.) et HUNT.
Erythrocyte survival in leukemia, Hodgkin's disease and malignant lymphomas determined by radiochromate.
Am. J. Roentgenol, 1950, *79*, 1045.

[58]. Ross (J.F.), Crockett (C.L.) and Emerson iC.P.).
Mechanism of anemia in leukemia and malignant lymphoma.
J. Clin. Invest., 1951, *30*, 668-669.

[59]. Rousère (J.).
Anémies hémolytiques à auto-anticorps, symptomatiques de lymphomes malins.
Thèse Paris, 1960, n° 752.

[60]. Rousselot (L.M.), Rella (A.J.) and Rottino (A.).
Splenectomy for hypersplenism in Hodgkin's disease, A reappraisal.
Am. J. of Surgery, 1962, *103*, 769.

[61]. Ruffié (J.) et Ducos (J.).
Les anémies par auto-anticorps chez l'adulte.
Toulouse Médical, 1952, *53*, 683-706.

[62]. Scott (R.B.).
The spleen and splenectomy.
British Med. Journal, 1949, *1*, 1063-1070.

[63]. Schiappoli (F.).
Granuloma maligno a localizzazione epatosplenica con anemia hemolytica.
Minerva Medica, 1934, *25*, 575-581.

[64]. Singer (K.).
Uber däs Hamolytisch-anamische. Syndrom als klinische Erscheinungsform des Lymphogranuloms.
Mediz Klinik, 1936, *32*, 179-183.

[65]. Tedeschi (C.J.) et Carnicelli (T.J.).
Manifold manifestations of reticuloendothelial disease; report of case of Hodgkin's disease, acute hemolytic anemia and giant follicular lymphadenopathy.
Arch. of Pathol., 1948, *45*, 171-178.

[66]. Wasserman (L.R.), Stats (D.), Schwartz (L.) and Fudenberg (H.).
Symptomatic and hemopathic hemolytic anemia.
Am. J. Med., 1955, *18*, 961.

[67]. Watson (C.J.).
Hemolytic Jaundice and macrocytic hemolytic anemia; certain observation in series of 35 cases.
Ann. Int. Med., 1939, *12*, 1782-1796.

[68]. Welch (C.S.) and Dameshek (W.).
Splenectomy in blood dyscrasias.
New-England. J. Med., 1950, *242*, 601-606.